HYPOPHYSENERKRANKUNGEN UND GRAVIDITÄT

Gertrud Gogl

1976

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

HYPOPHYSENERKRANKUNGEN UND GRAVIDITÄT

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gertrud Gogl
aus
Sonthofen

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. L. RAITH
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 27.1.76

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

gewidmet

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	5
II.	Hauptteil	6
A.	Hypophysenvorderlappen	6
A. 1.	Schwangerschaft bei Unterfunktion des HVL	6
	a. Material	6
	b. Symptomatik	6
	c. Sicherung der Diagnose	7
	d. Schwangerschaft	10
	aa. Alter der Mütter und Zahl der Schwangerschaften	10
	bb. Therapie vor der Schwangerschaft	10
	cc. Krankheitsverlauf während der Schwangerschaft	11
	dd. Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Laktation	12
	e. Zustand der Neugeborenen	14
	f. Zyklus nach der Geburt	15
	g. Risiken für die Mutter	15
	h. Risiken für das Kind	18
	i. Tabellen zu A. 1.	19
A. 2.	Hypophysenoperation während einer Schwangerschaft	33
	a. Material	33
	b. Indikation zur Operation	34
	c. Operation	35

		Seite
	d. Schwangerschaftsverlauf	36
	e. Geburt	37
	f. Krankheitsverlauf nach der Schwangerschaft	38
	g. Diskussion	39
	h. Tabellen zu A. 2.	41
A. 3.	Schwangerschaft bei Überfunktion des HVL	45
	a. Material	45
	b. Symptomatik und Sicherung der Diagnose	45
	c. Schwangerschaftsverlauf	46
	d. Geburt	47
	e. Krankheitsverlauf nach der Schwangerschaft	47
	f. Zustand der Neugeborenen	48
	g. Tabellen zu A. 3.	50
A. 4.	Schwangerschaft nach vorausgegangener Hypophysenoperation	54
	a. Material	54
	b. Symptomatik, Diagnose und Indikation zur Operation	54
	c. Ergebnisse der Operation	55
	d. Schwangerschaftsverlauf	56
	e. Geburt	57
	f. Zustand der Neugeborenen	58
	g. Laborbefunde	59
	h. Verlauf der Hypophysenerkrankung nach der Geburt	61
	i. Tabellen zu A. 4.	63

Seite

B. Hypophysenhinterlappen (Diabetes insipidus) 71

1. Material 71
2. Symptomatik 72
3. Sicherung der Diagnose 73

a. Messung des Harnvolumens 73
b. Spezifisches Gewicht 73
c. Durstversuch 73
d. Hare-Carter-Robbins-Test 74
e. Vasopressintest 74
f. Kritische Wertung der Diagnosestellung 74

4. Therapie vor der Schwangerschaft 75
5. Schwangerschaft 76

a. Entwicklung des Diabetes insipidus während der Schwangerschaft 76
b. Besondere Komplikationen im Verlauf der Gravidität 79

6. Wehentätigkeit und Geburtsverlauf 81
7. Zustand der Neugeborenen 82
8. Nachgeburtsperiode und Wochenbett 83
9. Der Diabetes insipidus nach der Schwangerschaft 83
10. Diskussion 85

a. Risiken für die Mutter 85
b. Risiken für das Kind 88
c. Indikation zur Interruptio 90

11. Tabellen zu B. 91

		Seite
III.	Zusammenfassung	105
A.	Schwangerschaften bei Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens	105
B.	Schwangerschaften bei Erkrankungen des Hypophysenhinterlappens (Diabetes insipidus)	106
IV.	Literaturverzeichnis	108

I. Einleitung

Es gibt nur wenige Publikationen, in denen über Schwangerschaften von Frauen mit Erkrankungen der Hypophyse berichtet wird. Aufgabe dieser Arbeit soll es sein, die in der Literatur beschriebenen Fälle zusammenzustellen und folgende Fragen zu klären:

1. Welchen Einfluß hat die Schwangerschaft auf die endokrinologische Grundkrankheit?
2. Welche Komplikationen des Schwangerschaftsverlaufs sind zu erwarten?
3. Ergibt sich bei einer Erkrankung der Hypophyse ein erhöhtes Risiko für die Mutter und für das Kind?
4. Welche therapeutischen Maßnahmen sind erforderlich, um dieses Risiko so gering wie möglich zu gestalten?
5. Wann ist aus mütterlicher oder kindlicher Indikation eine Interruptio angezeigt?

II. Hauptteil

A. Hypophysenvorderlappen

A. 1. Schwangerschaft bei Unterfunktion des HVL

A. 1. a. Material

Insgesamt wurden 22 Fälle ausgewertet, bei denen bereits vor Beginn der Schwangerschaften eine HVL-Insuffizienz bestanden hatte. (Autoren: 5: Fall VI, 6, 16, 31, 33: Fall I u. II, 34, 41, 46, 49, 53, 54, 57: Fall V, 58: Fall I - VIII, 59) Ursache der Erkrankung war in allen Fällen ein schwerer Blutverlust mit Schock, in 21 Fällen bei einer Geburt, bei einer Patientin durch eine starke Blutung aus einer geplatzten Ovarialzyste (Fall 20).
In 7 Fällen war der hämorrhagische Schock bereits bei der ersten Entbindung erfolgt, bei 12 Patientinnen bei späteren Geburten.
Das Manifestationsalter der Erkrankung lag zwischen 18 und 39 Jahren, im Durchschnitt bei 26,1 Jahren.
Die Diagnose wird in vielen Fällen erst Jahre später gestellt. Bei den 13 Frauen, von denen Angaben darüber vorhanden sind, beträgt die Differenz zwischen 1 und 35 Jahren, im Durchschnitt 9,2 Jahre (siehe Tabellen 1 u. 2).

A. 1. b. Symptomatik

10 der 22 Frauen hatten eine Amenorrhoe, 6 eine Oligo- und/oder Hypomenorrhoe, in 4 Fällen sind keine Angaben über den Zyklus vorhanden, und 2 Patientinnen sollen einen regelmäßigen Menstruationszyklus gehabt haben. In 7 Fällen berichten die Autoren über eine Atrophie der Genitalorgane und/oder

der Brust, in 3 Fällen traten klimakterische Beschwerden wie Hitzewallungen auf, 14 Frauen hatten nach der Geburt, die die HVL-Schädigung verursachte, keine Laktation, eine Patientin stillte nur wenige Tage, eine andere 2 1/2 Monate.

	Anzahl der Pat.
normale Periode	2
Oligo- / Amenorrhoe	16
genitale Atrophie	7
Laktation: norm.	1
geringe	1
keine	14

Gonadenfunktion

Bei 14 der 22 Frauen wird über Wesensveränderungen im Sinne von Apathie, Antriebslosigkeit und Desinteresse an der Umgebung in Verbindung mit körperlicher Abgeschlagenheit und Schwäche berichtet, bei 5 fiel die blasse, trockene Haut auf, bei 11 Patientinnen war die Körperbehaarung vermindert oder fehlte ganz. In 4 Fällen bestand eine Hypotonie (Tabelle 3 a).
11 Patientinnen klagten über Kälteintoleranz, bei 2 Frauen wird Obstipation, bei einer eine Bradycardie erwähnt (Tabelle 3 a).

A. 1. c. Sicherung der Diagnose

Schilddrüsenfunktion: Bei zwei Patientinnen wurde der Grundumsatz bestimmt: Er betrug + 4 % (Fall 9) und + 1 % (Fall 12), eine Patientin hatte einen ^{131}J-Umsatz im euthyreoten Bereich (Fall 13) und eine ein PBI von 3,7 ug/100 ml (Fall

21) (Siehe Tabelle 3 b).

Nebennierenrindenfunktion: Bei 5 Frauen waren die 17 - KS deutlich erniedrigt (0,8 - 3,0 mg/24 h) (Fall 9, 12, 13, 20, 21), in zwei dieser Fälle wurden auch die 17 - OHCS bestimmt: Sie lagen im unteren Bereich der Norm.
MARTIN (46) führte auch noch den ACTH-Test durch: Die 17 - KS-Ausscheidung seiner Patientin stieg von 3,0 auf 7,0 mg/24 h, die 17-OHCS-Ausscheidung von 3,2 auf 13,7 mg/24 h. Auf Metyrapone stiegen die Werte kaum an. Im Fall I von Jackson (Fall 12 der Tab.) erhöhten sich die 17-OHCS nach Metyrapone von 5,0 auf 16,8 mg/24 h (Tabelle 3 b).
Der einzige Fall, in dem das Wachstumshormon im Serum gemessen wurde, ist der von MARTIN (Fall 21): Der Wert war sehr niedrig (0,9 ng/ml) und stieg während einer mit Insulin erzeugten Hypoglykämie nur auf 1,8 ng/ml an.
Der Blutzucker war in zwei Fällen (Fall 20, 21) niedrig (40-65 mg %), eine Patientin, die an einem Diabetes mellitus gelitten hatte, benötigte nach Beginn der Erkrankung kein Insulin mehr, die Blutzuckerwerte waren ohne Therapie normal (Fall 18); im Fall 9 wird ebenfalls über eine Insulinintoleranz berichtet (Tab. 3 c).
Im Fall 20 wurde die Pregnandiolausscheidung gemessen, sie betrug 14,6 mg/24 h.

In den wenigen Fällen, in denen geröntgt wurde, waren die Schädelaufnahmen alle normal (Tabelle 3 c).

Vier Patientinnen sind seziert worden (Fall 17, 18, 19, 8). Bei allen wurde ein alter, fibrosierter Nekrosebezirk im Hypophysenvorderlappen gefunden, der im Fall 8 fast den ganzen HVL umfaßte, eine frische Nekrose war nie vorhanden. Die Nebennierenrinden waren bei allen Sezierten atrophisch, in 3

Fällen bestand eine Atrophie der Schilddrüse, in einem Fall der Ovarien. Bei der Patientin mit dem Diabetes mellitus wurden völlig zerstörte Pancreasinseln gefunden (Fall 18) (Tab. 3 c).

Wie aus der Tabelle 3 ersichtlich ist, sind die Angaben über die Symptomatik und die Diagnostik der Hypophyseninsuffizienz sehr spärlich. Vor allem in der älteren Literatur sind praktisch keine Laborwerte zu finden. Aber auch in neueren Artikeln ist nie eine umfassende Labordiagnostik angegeben. Am häufigsten findet sich die Bestimmung der NNR-Steroidhormone bzw. ihrer Abbauprodukte im Harn. Einer kritischen Überprüfung der Diagnose halten nur 7 Fälle stand, entweder wegen ihrer ausgeprägten, unmißverständlichen Symptomatik (Fall 16, 22), durch genauere Labordaten (Fall 20, 21) oder durch die Obduktionsbefunde (Fall 8, 17, 18, 19).
In den übrigen 15 Fällen ist die Diagnose der Grundkrankheit sehr zweifelhaft. In drei Fällen sind einzelne Labordaten vorhanden (Fall 9, 12, 13), die jedoch bei weitem nicht ausreichen eine HVL-Insuffizienz zu belegen, alle anderen Diagnosen stützen sich nur auf wenige Symptome. Ernsthafte Zweifel, ob es sich wirklich um eine Unterfunktion des HVL gehandelt hat, treten auch in den Fällen III - VIII, die Sheehan und Murdoch 1938 veröffentlichten (in den Tabellen Fall 2 - 7), auf. Es kann sich höchstens um sehr leichte Formen gehandelt haben.

A. 1. d. Schwangerschaft

A. 1. d. aa. Alter der Mütter und Zahl der Schwangerschaften

Die Frauen, die trotz ihrer Hypophysenerkrankung gravide wurden, waren alle Mehrgebärende. 10 hatten vor Beginn der Krankheit bereits 1 Schwangerschaft hinter sich (10 Lebendgeburten), die übrigen 12 waren zwischen 2 und 10 mal schwanger gewesen. Insgesamt waren es 55 Graviditäten, von denen 8 mit einem Abort, 3 mit einer Totgeburt und 44 mit einer Lebendgeburt endeten.
Nach Beginn der HVL-Insuffizienz traten bei den 22 Patientinnen zusammen 40 Schwangerschaften auf, wobei 12 Frauen nur noch einmal gravide wurden.
Diese Graviditäten führten 6 mal zum Abort, einmal zu einer Totgeburt und 33 mal zur Geburt eines lebenden Kindes.
Die Abortrate entspricht damit 15 % aller eingetretenen Graviditäten. Das Alter der Schwangeren lag zwischen 20 und 41 Jahren und war durchschnittlich 31,3 Jahre. Das Durchschnittsalter der Mütter mit den Aborten betrug 33 Jahre (Tabelle 4).

A. 1. d. bb. Therapie vor der Schwangerschaft

19 der 22 Patientinnen erhielten keine Substitutionstherapie vor der Schwangerschaft und wurden dabei 32 mal spontan gravide.
Eine der 19 Patientinnen (Fall 11) wurde, nachdem sie einmal während ihrer Krankheit spontan konzipierte, aber im 4. Monat einen Abort erlitt, mit Choriongonadotropin und Stutenserum behandelt und erneut schwanger. Bei der Patientin von Sheehan (Fall 16) war eine monatelange komplizierte Therapie

notwendig (siehe Tabelle 5), um Ovulation und Konzeption zu erreichen.
Unter längerer Therapie, jedoch mit Unterbrechungen, standen die beiden Fälle von Jackson (Fall 12 u. 13) (Tabelle 6) und der Fall von Röpke (Fall 22) (Tabelle 7). Fall 12 erhielt unregelmäßig DOCA Testosteron und Östradiol, Fall 13 und 22 erhielten Cortison (12,5 mg 3 x tägl. später 2 x tägl.) bzw. Prednison (5 mg/24 h). In allen drei Fällen besserte sich der Allgemeinzustand. Es traten unregelmäßige Menstruationsblutungen auf, und die Patientinnen von Jackson wurden schwanger. Nur im Fall 22 (Röpke) besserte sich die Sexualfunktion nicht, erst nach 5 monatiger Choriongonadotropinbehandlung wurde die Frau gravide.

A. 1. d. cc. Krankheitsverlauf während der Schwangerschaft

Der Verlauf der Grundkrankheit ist nur in 15 Schwangerschaften erwähnt. Im Fall 18 blieb die HVL-Insuffizienz von der Gravidität gänzlich unbeeinflußt.
In 12 Graviditäten besserte sich der Zustand der Patientinnen zum Teil bis zur völligen Symptomfreiheit (Fall 1, 3, 6, 10, 11, 14: 2 x, 16, 17: 5. Schw., 20, 21: 3. Schw., 22). Eine gewisse Einschränkung muß jedoch bei der Patientin von Martin (46) (Fall 21) gemacht werden. Sie befand sich im ersten Schwangerschaftsdrittel in sehr schlechtem Allgemeinzustand, erhielt daraufhin Cortisol (20 mg/die) und L-Thyroxin (0,2 mg/Tg) und war dann in der zweiten Schwangerschaftshälfte subjektiv völlig beschwerdefrei.
Im Fall 20 kam die Patientin wegen unstillbaren Schwangerschaftserbrechens im Zustand schwerster Dehydration und Elektrolytentgleisung im 3. Schwangerschaftsmonat in die Klinik. Ein Therapieversuch mit Cortison und Infusionen ver-

schlimmerte den Zustand noch. Ohne jegliche Therapie erholte sie sich aber schnell und verblieb für den Rest der Gravidität in gutem Zustand. Ihre Hormonwerte waren im Bereich der Norm.
Röpke (Fall 22) konnte bei seiner Patientin während der Gravidität die Prednisontherapie ganz absetzen. Außer den eben erwähnten erhielt keine der Frauen während der Schwangerschaft irgendwelche Medikamente.
In 2 Fällen hat sich die HVL-Insuffizienz während der Schwangerschaft kontinuierlich verschlechtert (Fall 15, 19).

	Anzahl der Graviditäten
Besserung	12
Verschlechterung	2
keine Änderung	1

Krankheitsverlauf während der Gravidität

A. 1. d. dd. Schwangerschaftsverlauf, Geburt u. Laktation

Die Geburtstermine lagen bei den Fällen 16, 18, 19: 5. Schw., 20, 21: 6. Schw., 22 zwischen der 36. und 42. Woche. Bei zwei Frauen setzten die Wehen spontan ein (Fall 20, 22), eine Geburt wurde in der 39. Schwangerschaftswoche mit einer Blasensprengung eingeleitet, da frühere Kinder der Patientin übergewichtig gewesen waren (Fall 16). Die anderen drei Frauen wurden durch Sektio entbunden, einmal wegen einer Plazenta-praevia-Blutung (Fall 21), einmal, weil bereits zwei vorausgegangene Entbindungen Sectiones gewesen waren.

Die Wehen waren bei zwei der vaginalen Entbindungen regelmäßig und kräftig (Fall 16, 22), von der dritten Patientin sind keine Angaben vorhanden (Fall 20).

Medikamente: Belaisch (6) hat während der Wehen einen Dauertropf mit 50 mg Hydrocortisonhemisuccinat angehängt und zusätzlich 5 E HHL-Extrakt gegeben. Die Geburt verlief normal.

Die Patientin von Röpke (54) erhielt während der Geburt 10 E ACTH, wobei die Entwicklung des Kindes fast unblutig verlief, allerdings die Plazenta 2 1/2 Stunden später unter größerem aber nicht bedrohlichem Blutverlust manuell gelöst werden mußte.

Sheehan (59) hat in seinem Fall keine Medikamente gegeben. Die Geburt verlief komplikationslos.

Die Sectiones waren alle mit schweren Komplikationen verbunden:

Im Fall 18 starb die Frau während der Operation an einem plötzlichen Herzstillstand, alle Maßnahmen zur Wiederbelebung waren erfolglos.

Im Fall 19 sank während der Sektio der Blutdruck stark ab, was noch verstärkt wurde durch große Blutverluste aus einem atonischen Uterus. Durch Kreislaufmittel, Oxytocin und rasche Volumensubstitution gelang es erst mehrere Stunden nach der Operation den Blutdruck zu stabilisieren und eine dauerhafte Uteruskontraktion herbeizuführen. Einige Stunden später wurde die Frau wieder bewußtlos, mit allgemein gesteigerten Reflexen, Cheyne-Stokes-Atmung und Tachyarrhythmie. 21 Stunden nach der Entbindung starb sie im Koma.

Im Fall 21 erhielt die Patientin während der Sektio hohe Dosen Cortisol (200 mg/Tag). Wegen einer Plazenta accreta mußte eine Hysterektomie und beidseitige Salpingoophorektomie vorgenommen werden. Den damit verbundenen großen Blutverlust überstand die Frau aufgrund massiver Vollbluttransfusionen gut. Die Cortisoldosen wurden innerhalb der nächsten 8 Tage auf die präoperative Ausgangsmenge reduziert.

Das Wochenbett verlief bei den Frauen unauffällig (Tab. 9 a, b, c).

Von den übrigen 34 Schwangerschaften endeten 5 mit einem Abort (Fall 3, 5, 9, 11, 15), eine war mit einer plötzlich einsetzenden Blutung in der Spätschwangerschaft und etwas zu früh beginnender Geburt kompliziert. Ansonsten wird über keinerlei Komplikationen berichtet. Der Verlauf von Gravidität und Geburt der Schwangerschaften im Fall 8 ist unbekannt.
In drei weiteren Fällen wurde eine Schnittentbindung vorgenommen, einmal wegen einer Plazenta praevia (Fall 19, in der 3. Schw.), zweimal wegen des komplizierten Verlaufs vorausgegangener Geburten (Fall 1, 19, 4. Schw.).
Der Blutverlust war in 5 Fällen mäßig (Fall 1: 2 x, 2, 11, 12), eine Patientin kollabierte dabei (Fall 2).
6 Frauen erlitten schwere Blutverluste und gerieten in einen Schock (Fall 1, 7, 14: 2 x, 17: 2 x). Zwei dieser Frauen sind 5 bzw. 6 Stunden post partum verstorben (Fall 7, 17).

Laktation: 10 Wöchnerinnen haben ihr Kind gestillt, 3 Wochen bis ein Jahr lang. Es handelte sich durchwegs um Patientinnen, bei denen die Entbindung mit geringen oder keinen Komplikationen verlaufen ist. 8 Frauen hatten keine Laktation. 5 der vorausgegangenen Geburten waren unkompliziert, 2 mit einem Schock verbunden. Sonst sind keine Angaben über die Laktation vorhanden (Siehe Tab. 8).

A. 1. e. Zustand der Neugeborenen

Es sind nur Daten über 7 Kinder vorhanden. Es waren 2 Knaben und 4 Mädchen, in einem Fall keine Geschlechtsangabe.
Zwei der Kinder kamen um 5 bzw. 3 Wochen zu früh zur Welt und hatten ein Geburtsgewicht von 2000 g (Fall 22) bzw. 2400 g (Fall 20). Die Kinder der Fälle 18 und 16 wogen 2948 g und 3240 g.

Alle Neugeborenen waren gesund und hatten keine Mißbildungen (Siehe Tabelle 10).

A. 1. f. Zyklus nach der Geburt

Nach Schwangerschaft, Geburt und Laktation hatten - auf alle 40 Schwangerschaften bezogen - 6 Frauen einen regelmäßigen Zyklus, 8 hatten eine Oligomenorrhoe und 5 eine Amenorrhoe. In den übrigen Fällen sind das Wiederauftreten und die Art der Menstruationsblutungen nicht erwähnt.

Zyklus	Zahl der Pat.	Grundkrankheit	Z.d.P.
normale Periode	6	schlechter	10
Oligo-/Amenorrhoe	12	besser	10
		unverändert	12
		Pat. gestorb.	4

Zyklus und Grundkrankheit nach der Gravidität

A. 1. g. Risiken für die Mutter

Im Laufe der Schwangerschaft konnten 12 von 15 Frauen eine deutliche Besserung ihres Befindens verzeichnen, und nur bei 2 Patientinnen wurde das Leiden schlimmer.
Über den Verlauf der Schwangerschaft wird nur in 15 Fällen berichtet, über die Zeit danach jedoch in 36 Fällen.
10 Patientinnen ging es nach der Entbindung dauerhaft besser als vor der Gravidität, bei 3 blieb der gute Zustand, der sich vor der Schwangerschaft schon eingestellt hatte, erhalten, in 9 Fällen entwickelte sich allmählich, mit einer zeitlichen Verzögerung bis zu 1 1/2 Jahren, wieder das glei-

che schlechte Bild wie früher, obwohl 8 der Geburten unkompliziert verlaufen waren. Bei 10 Frauen war die HVL-Insuffizienz nach der Gravidität deutlicher. Von diesen 10 Patientinnen hatten 2 einen Abort und 5 einen schweren Blutverlust mit Schock erlitten. Unter den Frauen, die sich nach der Schwangerschaft besser fühlten, war keine einzige mit einer komplizierten Entbindung, es waren lediglich zwei Frühaborte dabei.

Betrachtet man den Gesamtverlauf der HVL-Insuffizienz bei Frauen, die während der Erkrankung mehrmals schwanger waren, stellt man fest, daß die Entwicklung der Krankheit meist nicht kontinuierlich ist. Der 1. Fall von Sheehan und Murdoch (1938) (58) zeigt z.B., wie sich eine Frau nach einer Gravidität von ihrer HVL-Insuffizienz gut erholt, auch eine weitere Schwangerschaft gut übersteht, bei der 3. Entbindung jedoch wieder stark blutet, und nach jahrelangem Wohlbefinden die Krankheit in stärkerem Maße als zuvor auftritt. Die nächste Schwangerschaft vermag den Zustand nicht mehr zu bessern, und bei der letzten verstirbt sie im Schock. Ähnliche Beobachtungen lassen sich auch an anderen Fällen demonstrieren.

Für die Zeit der Gravidität kann also durchaus eine Besserung der Symptome eintreten. Auf welche Weise dies zustande kommt ist weitgehend ungeklärt. Bekannt ist, daß die menschliche Plazenta verschiedene Hormone produziert, die dabei eine Rolle spielen könnten: Das 1962 von Josimovich (36) entdeckte plazentare Lactogen, (= Human Placental Lactogen). Es liegen inzwischen eine große Zahl von Arbeiten vor (z.B. Florini 1966 (17), Catt 1967 (12), Beck 1967 (4)), in denen die plazentare Herkunft des Hormons bewiesen wurde und ihm hauptsächlich ein somatotroper, lactotroper, luteotroper und antiinsulinärer Effekt und ein Einfluß auf die Steroidsynthese zugeschrieben wird. Möglicherweise produziert die

Plazenta auch ein choriales Thyreotropin, das für die erhöhte thyreotrope Aktivität von Schwangerenserum verantwortlich sein könnte (Hennen 1969 (28)).
Inwieweit andererseits die sogenannte physiologische Hypertrophie der Hypophyse in der Schwangerschaft zu einer entsprechender Aktivierung eines noch funktionstüchtigen Restes des insuffizienten HVL führt und damit eine Besserung des klinischen Bildes der HVL-Insuffizienz ergibt, ist schwer zu sagen, vor allem ob sie etwas mit einer nach der Gravidität anhaltenden Besserung zu tun hat.
Eine entscheidende Rolle im weiteren Verlauf der HVL-Insuffizienz spielt die Entbindung. Wenn es gelingt eine erneute Schädigung der Hypophyse durch eine komplizierte Geburt mit Blutverlust und Schock zu verhindern, ist die Prognose der Erkrankung, nach den vorliegenden Fällen beurteilt, kaum schlechter als ohne Gravidität. Freilich scheint das Risiko einer Geburtsblutung bei den Patientinnen mit Hypopituitarismus größer zu sein als normal.
Forster (19) schreibt, daß bei der Geburt zwei Gefahren drohen: 1. Retention der Plazenta und 2. Uterusatonie. Diese spielen bereits bei der Auslösung der Erkrankung die Hauptrolle und zeichnen sich nach Forster durch große Rezidivneigung bei späteren Entbindungen aus. Der "Heileffekt" der Schwangerschaft werde dadurch zunichte gemacht, und es komme durch einen erneuten Nekroseschub im HVL zu einem ernsteren Krankheitsbild, als vorher.
Diese Meinung bestätigen die in den zitierten 40 Schwangerschaften 9 Entbindungen mit schwerem und 5 mit mittlerem Blutverlust, wobei 5 manuelle Plazentalösungen und eine Uterusatonie zu verzeichnen sind. Ungeklärt bleibt, warum bei einigen Patientinnen der günstige Einfluß der Schwangerschaft trotz unkomplizierter Geburt sich langsam wieder verlor. Auffällig ist lediglich, daß unter den Frauen, bei de-

nen die Diagnose HVL-Insuffizienz absolut gesichert ist (7 Patientinnen, 16 Graviditäten), 6 der 9 Graviditäten auftraten, bei denen die Grundkrankheit postpartal nicht langfristig gebessert wurde, obwohl kein neuer Nekroseschub des HVL dazugekommen ist. Man könnte daraus folgern, daß bei stärker ausgeprägtem, schwererem Krankheitsbild die Chance einer Besserung sinkt.

Vier Patientinnen sind während oder wenige Stunden nach der Geburt gestorben. Zwei der Entbindungen erfolgten vaginal (Fall 7, 17). Beide Frauen starben an einem hämorrhagischen Schock. Die beiden anderen Entbindungen waren Kaiserschnitte (Fall 18, 19). Die Symptome weisen auf ein akutes Versagen der Nebennierenrinden hin.
Israel und Conston (31) halten es für möglich, daß die Besserung der Symptome während der Schwangerschaft dadurch zustande kommt, daß die Plazenta auch die fehlenden Steroidhormone produziert, und der plötzliche Wegfall nach der Entbindung zur Krise führt. Erstaunlich ist, daß die Patientin von Sheehan und Murdoch (Fall 1) (58) eine Sektio ohne spezifische Hormonsubstitutionstherapie überstand.

A. 1. h. Risiken für das Kind

Viele Autoren erwähnen bei der Beschreibung der Geburt das Kind überhaupt nicht. Aus einer Totgeburt (ohne Angabe der Todesursache), einem Kind, das 48 h nach der Geburt an Atelektasen gestorben ist, und aus zwei Frühgeburten, kann keine prognostische Aussage abgeleitet werden. Wichtig scheint lediglich zu sein, daß über keinerlei Mißbildungen und Krankheiten, außer bei dem Kind mit den Atelektasen, berichtet wird.
Das einzig faßbare Risiko ist die erhöhte Abortrate von 15 %.

Ursache	Zeitpunkt	Fall-Nr. (Autor, Fall)
Geburtsblutung	1. Schwangersch.	1 (58, II)
Geburtsblutung	1. Schwangersch.	2 (58, III)
Geburtsblutung	1. Schwangersch.	3 (58, IV)
Geburtsblutung	5. Schwangersch.	4 (58, V)
Geburtsblutung	8. Schwangersch.	5 (58, VI)
Geburtsblutung	3. Schwangersch.	6 (58, VII)
Geburtsblutung	1. Schwangersch.	7 (58, VIII)
Geburtsblutung	7. Schwangersch.	8 (34)
Geburtsblutung	2. u. 4. Schwang.	9 (49)
Geburtsblutung	1. Schwangersch.	10 (16)
Geburtsblutung	1. Schwangersch.	11 (53)
Geburtsblutung	1. Schwangersch.	12 (33, I)
Geburtsblutung	1. u. 2. Schwang.	13 (33, II)
Geburtsblutung wegen Hypofibrinogenämie	4. Schwangersch.	14 (41)
Geburtsblutung	-	15 (57, V)
Geburtsblutung	4. Schwangersch.	16 (59)
Geburtsblutung	4. Schwangersch.	17 (58, I)
Geburtsblutung	4. Schwangersch.	18 (31)
Geburtsblutung	3. Schwangersch.	19 (5, VI)
Blutverlust durch geplatzte Ovarialzyste	-	20 (6)
Geburtsblutung	2. Schwangersch.	21 (46)
Geburtsblutung	1. Schwangersch.	22 (54)

Tabelle 1: Ursache der Erkrankung

Manifestationsalter der Erkrankung	Zeitpunkt der Diagnosestellung	Zeitraum zwischen Manifestation der Erkrankung und Diagnose	Fall-Nr. (Autor, Fall)
22 J.	-	-	1 (58, II)
18 J.	-	-	2 (58, III)
22 J.	-	-	3 (58, IV)
29 J.	-	-	4 (58, V)
39 J.	-	-	5 (58, VI)
35 J.	-	-	6 (58, VII)
22 J.	-	-	7 (58, VIII)
36 J.	-	-	8 (34)
31 J.	-	-	9 (49)
20 J.	33 J.	13 J.	10 (16)
22 J.	25 J.	3 J.	11 (53)
23 J.	24 J.	1 J.	12 (33, I)
23 J.	31 J.	8 J.	13 (33, II)
34 J.	55 J.	17 J.	14 (41)
24 J.	59 J.	35 J.	15 (57, V)
29 J.	32 J.	3 J.	16 (59)
30 J.	37 J.	7 J.	17 (58, I)
28 J.	30 J.	2 J.	18 (31)
18 J.	22 J.	4 J.	19 (5, VI)
27 J.	37 J.	10 J.	20 (6)
20 J.	35 J.	15 J.	21 (46)
22 J.	24 J.	2 J.	22 (54)

Tabelle 2

blasse Haut	Adynamie	Verlust von Scham- u. Achselbehaarung	RR	Hypothyreose	Fall-Nr. (Autor, Fall)
-	+	Axillen	-	+	1 (58, II)
-	-	-	-	-	2 (58, III)
-	+	-	-	+	3 (58, IV)
-	-	-	-	-	4 (58, V)
-	-	-	-	-	5 (58, VI)
-	+	-	-	+	6 (58, VII)
-	+	-	-	+	7 (58, VIII)
-	+	-	-	-	8 (34)
+	-	Axillen Genitale	-	+	9 (49)
-	+	Axillen Genitale Augenbrauen	-	+	10 (16)
-	+	ja	-	-	11 (53)
-	-	Axillen Genitale		-	12 (33, I)
+	-	Axillen Genitale	-	-	13 (33, II)
-	+	-	-	+	14 (41)
-	-	-	-	-	15 (57, V)
+	+	Axillen Genitale	-	+	16 (59)
-	+	-	-	-	17 (58, I)
-	-	Genitale	-	-	18 (31)
-	+	-		-	19 (5, VI)
-	+	Axillen Genitale		+	20 (6)
+	+	Axillen Genitale		+	21 (46)
+	+	allgemein, auch am Kopf		+	22 (54)

Tabelle 3 a: Symptomatik

17 - KS	17-OHCS	ACTH-Test	KH-Stoff-wechsel	Schild-drüse	Fall-Nr. (Autor, Fall)
1,5 mg/ 24 h	-	-	Insulin-intole-ranz	G.U.: + 4 %	9 (49)
1,2 mg/ 24 h	-	-	-	G.U.: + 1 %	12 (33, I)
2,5 mg/ 24 h	5,0 mg/ 24 h nach Me-tyrapone 16,8 mg/ 24 h	-	-	"euthy-roid"	13 (33,II)
-	-	-	flache Glucose-toleranz-kurve, max. An-stieg: 10-20 mg % bei 50 g Gl. oral		16 (59)
-	-	-	NBZ: 79-105 mg %		18 (31)
0,8 mg/ 24 h	-	-	NBZ: 40-65 mg %		20 (6)
3,0 mg/ 24 h (norm.: 5 - 15) nach Metyrapone: 4,0 mg/ 24 h	3,2 mg/ 24 h (norm.: 3 - 10) 2,5 mg/ 24 h (norm.: + 5,0)	17-OHCS: 13,7 mg/ 24 h 17-KS: 7,0 mg/ 24 h	NBZ: 60 mg %	PBJ: 3,7 ug/ 100 ml	21 (46)

Tabelle 3 b: Laborbefunde

Obduktionsbefunde	Besonderheiten	Fall-Nr. (Autor, Fall)
3 J. nach der letzten Geburt: Hypophysengew. 0,4 g; HVL: fast ganz fibrös, Atrophie von NNR, Ovarien, Schilddr.	-	8 (34)
-	Rö.: Schädel normal	13 (33, II)
-	kongenitale Hypofibrinogenämie	14 (41)
-	-	16 (59)
HVL nur noch halbe Größe, abgeheilter Nekrosebezirk, keine frische Nekrose, Herz 220 g, NNR schmal	-	17 (58, I)
alter HVL-Infarkt NNR: atrophisch, 0,87 - 1,09 mm Schilddr.: mikroskop. Zeichen verminderter Aktivität Pankreasinseln zerstört	Diabetikerin! Nach Beginn der Erkrank. sinkt der Insulinbedarf auf null.	18 (31)
geheilte HVL-Nekrose mit Fibrose, Atrophie von NNR und Schilddrüse, Lungenödem	-	19 (5, VI)
-	Laborwerte sind im 4. Schwangerschaftsmonat gemessen	20 (6)
-	Rö.: Schädel normal Laborwerte aus der 16 S.-wo, Plasma-STH: 0,9 (normal 5,0), nach Insulin 1,8 (norm. bis 100)	21 (46)
-	p.p. 3 Mo lang Diabetes insipidus	22 (54)

Tabelle 3 c: Obduktionsbefunde u. Besonderheiten

Schwangerschaften vor Beginn der Erkrankung			Schwangerschaften nach Beginn der Erkrankung			Fall-Nr.
Lebendgeburt	Totgeburt	Abort	Lebendgeburt (Alter)	Totgeburt (Alter)	Abort (Alter)	(Autor, Fall)
1	0	0	4 (24, 26, 27, 28 J.)	0	0	1 (58, II)
1	0	0	2 (20, 25 J.)	0	0	2 (58, III)
1	0	0	1 (25 J.)	0	1 (23 J.)	3 (48, IV)
5	0	0	1 (31 J.)	0	0	4 (58, V)
8	0	0	0	0	1 (40 J.)	5 (58, VI)
3	0	0	1 (38 J.)	0	0	6 (58, VII)
1	0	0	1 (24 J.)	0	0	7 (58, VIII)
7	0	0	2 (37, 39 J.)	0	0	8 (34)
4	0	0	1 (40 J.)	0	1 (41 J.)	9 (49)
1	0	0	1 (22 J.)	0	0	10 (16)
1	0	0	1 (26 J.)	0	1 (23 J.)	11 (53)
1	0	0	1 (37 J.)	0	0	12 (33, I)
2	0	0	1 (35 J.)	0	0	13 (33, II)
4	0	6	2 (38, 39 J.)	0	0	14 (41)
1	0	0	0	0	1 (37 J.)	15 (57, V)
3 + Gemini	0	0	1 (33 J.)	0	0	16 (59)
2	1	1	4 (32, 33, 36, 37 J.)	1 (35 J.)	0	17 (58, I)
2	1	1	1 (30 J.)	0	0	18 (31)
1	1	0	3	0	0	19 (5, VI)
1	0	0	1 (37 J.)	0	0	20 (6)
2	0	0	3 (23, 26, 35 J.)	0	1 (34 J.)	21 (46)
1	0	0	1 (22 J.)	0	0	22 (54)

Tabelle 4: Alter der Mütter und Zahl der Schwangerschaften

Zeitl. Abfolge	Therapie	Erfolg der Therapie
3 1/2 Monate	HVL-Extrakt als Injektionen	keine Änderung der Genitalorgane oder des Allgemeinbefindens
5 Wo.	Progynon B 50000 I.B.U. alle 2-3 Tage insgesamt: 101 mg Dihydroxyoestrinbenzoat	leichte Leukorrhoe leichte Bauchschmerzen
5 Tage nach Beendigung der Therapie		leichte vaginale Blutung von wenigen Stunden Dauer
4 Mo.	keine Therapie	leichte Vergrößerung der Genitalorgane hält 1 Mo. an, dann Zustand wie früher (Amenorrhoe Superinvolution)
37 Tage	Progynon B 50000 I.B.U./2 Tage (127 mg Dihydroxyoestrinbenzoat)	ab 31. Tag der Therapie uterine Blutung von 14 Tagen Dauer
21. - 37. Tag	Proluton 5 mg/48 h (gesamt: 45 mg)	
26. - 32. Tag	tgl. 100 m.u. Antex Leo (gesamt: 700 m.u.)	
41. Tag		Genitalorgane vergrößert, Behaarung dichter, Vaginalepithel glykogenhaltig
6 Wochen nach Therapieende		Beginn der Schwangerschaft

Tabelle 5: Fall 16 (59).
Behandlung

Zeitl. Abfolge und Therapie	Zyklus etc.
1962 (8 J. nach dem Blutverlust): Diagnose	
Jan. 63: 3 x 12,5 mg Cortison/Tg	1 Menstr. Febr. 63
März 63: Tuberculostat. Ther., Cortison 2 x 12,5 mg/Tg	Menstr. alle 2-3 Mo.
Juli 64	normal. Endometr.
Jan. 65	FSH 20 m.u./Tg
Febr. 66 Entbindung	
Juli 66	FSH: 10-20 m.u./Tg
Therapie: Cortison: 2 x 12,5 mg/Tg Thyroxin: 0,15 mg/Tg	
Juli 68	Gonadotropin: 9,0 HMG-U/24 h (norm.: 3 - 30)

Tabelle 6: Fall 13 (33, II)
Therapie

Zeitlicher Ablauf	Therapie	Erfolg
9. - 27.6.59	5 x 2000 E Choriongonadotropin	3. - 9.7.59 menstruationsähnl. Blutung
22.8. - 5.9.59	5 x 2000 E Choriongonadotropin	
30.9. - 22.10.59	5 x 2000 E Choriongonadotropin	keine Blutungen, besseres Allgemeinbef.
4.11.59		Schwangerschaft diagnostiziert Predrison abgesetzt

Dauertherapie: 5 mg Predrison/24 h

Tabelle 7: Fall 22 (54)
Therapie

Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf	Geburt	Laktation	Fall-Nr. (Autor, Fall)
-	manuelle Plazentalsg. leichte Blutung	10 Wochen	1, 2. S. (58, II)
-	manuelle Plazentalsg. leichte Blutung	3 Wochen	3. S.
-	manuelle Plazentalsg. schwere Blutg., Kollaps	3 Wochen	4. S.
-	primäre Sektio	-	5. S.
S. endet mit plötzlicher Blutung	mäßiger Blutverlust Kollaps	keine	2, 2. S. (58, III)
-	normal	1 Jahr	3. S.
Abort, Mens III	-	-	3, 2. S. (58, IV)
-	spontan, am Termin	ja	3. S.
-	normal	1 Jahr	4, 6. S. (58, V)
Frühabort	-	-	5, 9. S. (58, VI)
-	normal	-	6, 4. S. (58, VII)
-	schwere Blutung, Tod 6 Stunden post partum	-	7, 2. S. (58, VIII)
-	-	-	8, 8. S. (34)
-	-	-	9. S.
-	unkompliziert	keine	9, 5. S. (49)
Abort	-	-	6. S.
-	normal	-	10 (16)
Abort	-	keine	11, 2. S. (53)
-	geringer Blutverlust	2 Monate	3. S.
-	mäßiger Blutverlust	keine	12 (33, I)
-	Einleitung mit Oxytocin spontane Geburt	keine	13 (33, II)
-	vorzeitige Geburt, großer Blutverlust, Schock	keine	14, 5. S. (41)
-	schwerer Blutverlust Schock	-	6. S.
Abort, Mens VI	-	-	15 (57, V)
-	normale Entbindung Dauer 39 Std.	normal	17, 5. S. (58, I)
-	normal	normal	6. S.
-	Blutung, Schock	-	7. S.
-	normal	normal	8. S.
-	Blutung, Tod im Schock	-	9. S.
-	Plazenta praevia, primäre Sektio, pp hämorrhagischer Schock	-	19, 3. S. (5, VI)
-	primäre Sektio	-	4. S.
Anämie	spontan, unkompliziert	keine	21, 3. S. (46)
Anämie	spontan, unkompliziert	keine	4. S.
Abort	-	-	5. S.

Tabelle 8: Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Laktation

Geburtstermin	Beginn der Geburt spontan	eingeleitet	wenn ja, warum?	Wehentätigkeit	Fall-Nr. (Autor, Fall)
39. Woche	-	Blasensprengung	frühere Kinder waren übergewichtig	regelmäßig und normal	16 (59)
termingerecht	-	-	-	-	18 (31)
42. Woche	-	-	-	-	19 (5, VI)
37. Woche	ja	-	-	-	20 (6)
ca. 40. Woche	-	-	-	-	21 (46)
36. Woche	ja	-	-	gute Wehen	22 (54)

Tabelle 9: Geburtsverlauf in einzelnen Fällen

Beendigung der Geburt vaginal	Sektio	wenn ja, warum?	Medikamente während der Geburt	Blutverlust	Volumensubstitution	Fall-Nr. (Autor, Fall)
ja	-	-	-	nicht signifikant	-	16 (59)
-	ja	?	-	-	-	18 (31)
-	ja	wegen 2 vorhergegangener Sektiones	Methoxamin wegen vorübergehenden Blutdruckabfalls Methylergonovin am Ende der Operation	ca. 500 ml	vor der Op.: 1000 ml Vollblut während d. O.: 500 ml Vollbl.	19 (5, VI)
ja	-	-	50 mg Hydrocortison 5 E HHL-Extrakt	-	-	20 (6)
-	ja	Blutung durch Plazenta praevia	zusätzlich Cortisol: Bei der Entbdg. 200 mg/Tg, Red. auf Ausgangsdosis in 8 Tgen.	4500 ml	4000 ml Blut intraop.; 1500 ml p. op.	21 (46)
ja	-	-	10 E ACTH	unblut. Geb. Blutung bei Plazentalsg.	-	22 (54)

Tabelle 9 b: Geburtsverlauf in einzelnen Fällen

Plazenta	Dauer der Geburt	Nachgeburtsperiode	Sonstiges	Fall-Nr. (Autor, Fall)
550 g spontane Lsg. nach 20 min	13 Stunden	komplikationslos minimale Laktation (100 ccm/Tg)	-	16 (59)
-	-	-	Tod während der Sektio	18 (32)
-	-	atonischer Uterus, Blutung: Infusionen (1500 ml), Blut (500 ml), Oxytocin (15 ml), vorüberg. Besserung	21 h nach der Entbindung Tod im Koma	19 (5, VI)
-	-	4 Tage p.p. minimale Laktation, 2 Tage lang	-	20 (6)
Placenta accreta	-	Hämatom im Unterbauch, selbständige Entleerung durch die Vagina keine Laktation	Hysterektomie u. beidseitige Salpingoophorektomie	21 (46)
manuelle Lösung der Pl.	Geb.: 6 Std. Plazenta nach 2 1/2 Std.	komplikationslos, Laktation versiegt am 3. Tg.	-	22 (54)

Tabelle 9 c: Geburtsverlauf in einzelnen Fällen

Geschlecht	Geburts-termin	Größe/ Gewicht	gesund/ krank?	Fall-Nr. (Autor, Fall)
weiblich	-	2948 g	gesund	18 (31)
weiblich	5 Wo vor dem Termin	2000 g	gesund	22 (54)
weiblich	-	2523 g	Apgar: 9	21 (46)
männlich	37. Wo.	2400 g	gesund	20 (6)
weiblich	39. Wo.	3240 g	gesund	16 (59)
männlich	-	-	gesund	12 (33, I)
-	-	-	gesund	13 (33, II)

Tabelle 10: Zustand der Neugeborenen

A. 2. Hypophysenoperation während einer Schwangerschaft

A. 2. a. Material

Ausgewertet wurden die Berichte von 4 Autoren über je eine Patientin, bei der während einer Schwangerschaft eine Hypophysenoperation durchgeführt wurde:

Fall 1: K a p l a n (37)

41-jährige Patientin mit drei vorausgegangenen Schwangerschaften (eine Entbindung durch Sectio, lebendes Kind; zwei Aborte im 3. Schwangerschaftsmonat), Hypophysektomie in der 12. Woche der vierten Schwangerschaft.

Fall 2: L i t t l e und Mitarbeiter (43)

37-jährige Patientin, gravida IV, para III, Hypophysektomie in der 26. Schwangerschaftswoche.

Fall 3: L u f t (44)

32-jährige Patientin, bei der bereits vier Jahre früher ein chromophobes Hypophysenadenom entfernt wurde, gravida I, Hypophysektomie im 4. Schwangerschaftsmonat.

Fall 4: P h i l i p p i d e s und Mitarbeiter (51)

32-jährige Patientin, gravida II, während der ersten Schwangerschaft starke Sehstörungen, Hypophysenoperation im 5. Monat der zweiten Schwangerschaft.

A. 2. b. Indikation zur Operation
(Siehe Tabelle 1)

Im Fall 2 war die Indikation zur Hypophysektomie ein metastasierendes Adenokarzinom der linken Brustdrüse. Die anderen drei Frauen hatten Hypophysentumoren.
In allen drei Fällen traten in der ersten Hälfte der Schwangerschaft Sehstörungen auf, die rasch stärker wurden.
Folgende ophtalmologische Befunde wurden erhoben:
Bitemporale Hemianopsie und Abnahme der Sehschärfe in den Fällen von Kaplan (37) und Philippides (51), Visusminderung rechts und temporale Gesichtsfeldeinschränkung beidseits bei der Patientin von Luft (44).
Die Röntgenaufnahmen der Sella turcica ergaben in den Fällen 1 und 4 eine starke Ausweitung der Sella und Zerstörung großer Teile derselben.
Die Karotisangiographie (rechts) und die Lindgrenenzephalographie zeigten im Fall 3 einen supraselläre raumfordernden Prozeß, wahrscheinlich ein Rezidiv des früher schon einmal operierten Tumors.
Die Ergebnisse von Hormonstudien bei der Patientin von Kaplan (37) deuteten auf eine leichte Beeinträchtigung der Funktion der Hypophyse durch den Tumor hin: 17-OHCS: 1,5 mg/24 h, 17-KS: 5,6 mg/24 h, Aldosteron: 24 ug/24 h, Pregnandiol: 5,2 mg/24 h, Östrogene: 423 ug/24 h, Gonadotropin: 1000 I.E./24 h. Das PBI und die übrigen Laborwerte waren normal. Wegen der niedrigen Steroidhormonausscheidung bekam die Patientin Hydrocortison.

A. 2. c. Operation

Die Operation ist in allen vier Fällen ohne Komplikationen verlaufen. Die Patientinnen von Kaplan (37) und Little (43) standen dabei unter dem Schutz hoher Dosen Cortison, die nach der Operation reduziert wurden. Im Fall 1 wurde ein walnußgroßes chromophobes Adenom entfernt und die Sella kürettiert, im Fall 2 wurde die Hypophyse unter weitestmöglicher Schonung des Hypophysenstiels ganz entfernt. Bei der Patientin von Luft, Fall 3, entfernte man nach einer Retreparation rechts frontal und Frontallappenteilresektion einen Tumor, der bereits das Diaphragma sellae perforiert hatte und pilzförmig aus der flachen Sella nach rechts oben gewachsen war. Die Hypophyse wurde ebenfalls entfernt, auf eine radikale Sellakürettage verzichtete man jedoch mit Rücksicht auf die bestehende Gravidität der Patientin. Im Fall 4 wurde nur der Tumor mit einem Teil seiner Kapsel herausgenommen.
Drei Frauen bekamen in den ersten Tagen nach der Operation einen Diabetes insipidus (Fall 1, 2, 3).
Das Auftreten von HVL-Insuffizienzerscheinungen konnte nicht beobachtet werden, da bei drei Frauen (wie oben) sofort mit der Substitutionstherapie begonnen wurde. Die Patientin von Philippides (51) hatte auch ohne Therapie keinerlei Beschwerden.
An weiteren Komplikationen sind einige grand-mal-Anfälle am 7. Tag nach der Operation im Fall 2 und häufiges Erbrechen bis 4 Wochen nach der Hypophysektomie im Fall 3 zu verzeichnen.

Erfolge der Operationen: In einem Fall war der ophtalmologische Befund wesentlich besser (Philippides), in einem Fall (Luft) gleichgeblieben, Kaplan macht keine Angaben über das Ergebnis der Operation, und bei der Patientin mit dem Mamma-

karzinom (Little) war der klinische Zustand zufriedenstellend. (Siehe Tabelle 2)

A. 2. d. Schwangerschaftsverlauf

Es wurde folgende Dauertherapie angewandt:
L i t t l e (43): Pro Tag 75 mg Cortison und 90 mg Thyreoidea siccata, alle 48 Std. 3,3 E. Vasopressintannat, ab 7. Tag p. op. tägliche Bestrahlungen der li Brust und Axilla.
K a p l a n (37): Vasopressin, 25 mg Hydrocortison, 120 mg Thyreoidea siccata pro Tag.
L u f t (44): Predrison.
P a i l i p p i d e s (51): keine Therapie.

Die Vasopressintherapie konnte im Fall 1 in den letzten zwei Schwangerschaftsmonaten auf eine Dosis von 0,2 ml/3-6 Tage reduziert werden (Ausgangsdosis unbekannt). Die Patientin von Luft (44) klagte weiter über Durstgefühl und Polydipsie, erhielt jedoch keine Therapie. Ihre Serumelektrolytwerte waren bis auf ein erhöhtes Kalium (26,0 mg %) normal, ebenso Urin- und Blutdruckwerte. Little (43) hat bei seiner Patientin in der 32. Schwangerschaftswoche die Substitution von Thyreoidea siccata und Cortison für 4 bzw. 2 Tage unterbrochen. Nach zwei Tagen ohne Cortison entwickelte sich eine Nebennierenrindeninsuffizienz, die zum Abbruch des Versuchs zwang.
Der weitere Verlauf der Schwangerschaften war völlig unauffällig, lediglich eine Frau (Fall 1) bekam im 8. Schwangerschaftsmonat Beinödeme, ohne Blutdruckerhöhung und Proteinurie, die auf diuretische Therapie verschwanden und nicht wieder auftraten.
Der Verlauf der Ausscheidungswerte von Choriongonadotropin, Östrogenen und Pregnandiol bewegte sich bei allen Patientin-

nen innerhalb der Grenzen, die für schwangere Frauen normal sind. Lediglich im Fall 2 kündigten das fehlende Ansteigen der Pregrandiolausscheidung ab der 32. Woche und das Absinken der Östrogenausscheidung in der 35. Woche eine beginnende Plazentainsuffizienz an.

A. 2. e. Geburt
(Siehe Tabelle 3)

Termingerecht und spontan begannen die Wehen in den Fällen 2 und 4. Die Patientin von Philippides (Fall 4) wurde bereits nach 3 1/2 Stunden ohne Komplikationen von einem 2900 g schweren Knaben entbunden, während die Patientin von Luft (Fall 2) nach einer Geburtsdauer von 9 Std. 20 min durch Vakuumextraktion entbunden wurde, zur Vermeidung einer Belastung der Frau durch weitere Preßwehen. Das Kind war 3320 g schwer, 51 cm groß und gesund.
Bei der Patientin von Kaplan (Fall 1) wurde in der 38. Schwangerschaftswoche eine primäre Sectio durchgeführt. Sie erhielt dabei hohe Dosen Hydrocortison. Die Operation verlief gut. Das Kind - ein Knabe - wog 3430 g und war gesund.

Im Fall 2 setzten in der 34. Woche vorzeitige Uteruskontraktionen ein. Aus diesem Grund und wegen der sich abzeichnenden Plazentainsuffizienz wurde 10 Tage später die Geburt durch Blasensprengung eingeleitet. Die Entbindung war durch starke und ungewöhnlich lange Wehen gekennzeichnet. Nach 12 Stunden gebar die Frau ein 2300 g schweres, lebendes Mädchen. Während der Geburt erhielt sie 100 mg Hydrocortison per infusionem. Das Kind war blaß und entwickelte eine fortschreitende Anämie, konnte jedoch nach Übertragung von insgesamt 95 ml Erythrozytenkonzentrat in gutem Zustand aus der Klinik entlassen werden.

Unabhängig von den unterschiedlichen therapeutischen Maßnahmen war die Laktation in den Fällen 1, 3 und 4 gering und fehlte im Fall 2 völlig (Siehe Tabelle 4).

A. 2. f. Krankheitsverlauf nach der Schwangerschaft

Bei zwei Patientinnen wurde der Diabetes insipidus nach der Geburt schlimmer (Fall 2 und 3). Die Patientin von Luft (44) (Fall 3) mußte Oxytocin-Schnupfpulver nehmen, im Laufe eines Jahres ging das Durstgefühl zurück. Im Fall 1 wurde die Vasopressindosis nur in der Postpartalperiode kurzfristig erhöht.
Die Patientin von Little (Fall 2) benötigte wieder eine Substitutionstherapie von 75 mg Cortison und 90 mg Thyreoidea pro Tag. Ab dem 9. Tag post partum kam sie ohne Vasopressin aus.
Die Patientin von Kaplan (Fall 1) nahm außer Vasopressin keine anderen Medikamente mehr ein. Nach einem halben Jahr bot sie das Bild einer ausgeprägten Hypophyseninsuffizienz.

Der Patientin von Philippides (Fall 4) ging es nach der Geburt ebenso gut wie vorher. Sie hatte keine Ausfallserscheinungen und benötigte keine Therapie. Als einzige der vier Frauen bekam sie nach der Entbindung wieder Menstruationsblutungen.
Im Fall 2 wurde am elften Tag nach der Geburt eine Pneumonie manifest, die rasch fortschritt und einen knappen Monat später zum Tod führte. Eine bakterielle Ursache konnte nicht nachgewiesen werden. Die Obduktion zeigte eine ausgeprägte Lungenfibrose mit nur wenigen erhaltenen Alveolen. Die Nebennieren, die Ovarien, das Pankreas und die Schilddrüse waren atrophisch, in der Sella befand sich kein Hypophysengewebe. Die Brustdrüse war atrophisch, von dem Karzinom war

nur noch ein kleiner Rest in einem Lymphknoten der linken Axille übrig.

A. 2. g. Diskussion

Sieht man von der besonderen Indikation ab, die im Fall von Little (43) vorlag, so stellt sich das Problem einer Hypophysektomie in der Schwangerschaft meist bei einem Hypophysentumor, der in kurzer Zeit stark raumfordernd wächst. Ein absoluter Zwang zu therapeutischem Handeln ist gegeben, wenn Druckschäden am Chiasma opticum und/oder den Sehnerven auftreten, die zur Erblindung führen können.
Little (43) und Kaplan (37) schreiben, daß die Hypophyse ab einem gewissen Zeitpunkt - allgemein nimmt man die 12. Schwangerschaftswoche an - zur Erhaltung der Schwangerschaft nicht mehr notwendig ist, da die Produktion von Östrogenen, Progesteron und Choriongonadotropin von der Plazenta übernommen wird. Sie beziehen sich dabei auf Arbeiten von Smith (61, 62), der nachwies, daß bei Rhesusaffen, deren reproduktives System dem des Menschen sehr ähnlich ist, ab dem 32. Tag der 163-tägigen Tragzeit die Gravidität auch ohne Hypophyse erfolgreich beendet wird, ohne zusätzliche therapeutische Maßnahmen.
Inwieweit diese Ergebnisse auf der Menschen übertragbar sind, bleibt dahingestellt. In den hier dargestellten Fällen ist es jedenfalls ohne größere Schwierigkeiten gelungen, die Schwangerschaft zu erhalten, wobei sich freilich die Frage nach der Radikalität der Hypophysektomie stellt. Bei der Patientin von Philippides (51) wurde offenbar die Hypophyse bei der Tumoroperation weitgehend geschont, sonst hätte sie ihre Funktion nicht in dem Ausmaß weiter erfüllen können, wie es offensichtlich der Fall war. Die Patientin hatte ohne

jegliche Therapie eine ganz normale Schwangerschaft und Geburt.
Auch im Fall von H. Luft (44) ist anzunehmen, daß ein Rest funktionstüchtigen Hypophysengewebes zurückgeblieben ist, zumal der Autor betont, daß auf eine radikale Sellakürettage verzichtet wurde.
In den Fällen von Little (43) und Kaplan (37) ist jedoch kaum anzunehmen, daß noch Hypophysengewebe zurückgelassen wurde. Die Notwendigkeit einer Substitutionstherapie erwies sich bei dem Versuch einer Therapieunterbrechung, den Little (43) bei seiner Patientin in der 32. Schwangerschaftswoche unternahm. Es entwickelte sich innerhalb weniger Tage eine bedrohliche NNR-Insuffizienz und, wenn auch etwas langsamer, eine Hypothyreose. Ob die Plazentainsuffizienz bei der gleichen Patientin in einem Zusammenhang mit der Hypophysenoperation steht ist nicht zu beurteilen. Andere Risiken waren zumindest in diesen vier Fällen im Laufe der Schwangerschaft weder für die Mutter noch für das Kind erkennbar.
Für die Geburt wäre angesichts der totalen Entfernung bzw. Schädigung des Hypophysenhinterlappens, die sich nach der Operation bei drei Patientinnen (Fall 1, 2, 3) in Form eines Diabetes insipidus äußerte, eine schwache und verzögerte Wehentätigkeit zu erwarten gewesen. Dies war jedoch nicht der Fall, bei den vaginalen Geburten war in keinem Fall Oxytocin notwendig, im Gegenteil, die Wehen waren zum Teil sehr kräftig und setzten im Fall 2 vorzeitig ein, wozu wahrscheinlich die laufende Vasopressintherapie mit beitrug. Den schnellen Tod der Patientin nach der Geburt im Fall 2 konnte sich der Autor (43) nicht erklären, weder konnte er einen Zusammenhang mit der Hypophysektomie noch einen mit dem Mammakarzinom herstellen.

Symptomatik	Ophthalmologische Bef.	Röntgenbefunde	Sonstiges	Fall-Nr. (Autor)
schwere Sehstörungen u. Kopfschmerzen, rasch zunehmend	bitemp. Hemianopsie, Sehschärfe: re 20/80 li 20/120 (im 3. Schw.monat)	Sella: vergrößert, doppelter Boden, Erosion v. Dorsum sellae u. Proc. clin. ant.	Laborwerte normal	1 (37)
Sehstörungen, Abnahme der Sehschärfe, rapides Fortschreiten im 5. Schw.monat	bitempor. Hemianopsie re Auge: 2/10 li Auge: 1/10 keine Atrophie d. Optik.	Sella: stark geweitet, dünn, große Teile zerstört	-	4 (51)
-	-	-	Adenoca d. li. Mamma, Metast. LK li Axilla	2 (43)
Sehstörungen	Visusminderung re, beiderseits temp. Gesichtsfeldeinschränkung	-	Angiographie, EEG: supraselläre raumf. Prozeß	3 (44)

Tabelle 1: Indikation zur Operation

Diabet. insip.	Therapie	Therapie	Sonstiges	Fall-Nr. (Autor)
2. Tag p. op.	Pitressin	Hydro-Cortison 25 mg/die Thyreoidea sicc.: 120 mg/die ab 3. Tg p. op.	-	1 (37)
1. Tag p. op.	3,3 U Pitressintannat/ 48 h ab 7. Tg p. op.	Cortison: 75 mg/die Thyreoidea sicc. 90 mg/die	grand-mal-Anfälle 7. Tg p. op., Radiatio li Mamma u. Axilla	2 (43)
p. op. Polydipsie (entspr. Laborwerte normal)	-	Prednison	häufiges Erbrechen bis 4 Wo p. op.	3 (44)
-	-	keine	-	4 (51)

Tabelle 2: Postoperativer Verlauf

Termin	Geburtsbeginn	Wehen	Geburtsbeendigung	Dauer	Fall-Nr.
38. Wo.	-	-	primäre Sectio, ohne Komplikation		1 (37)
35. Wo.	Einleitung d. Blasensprengung wegen Plazentarinsuffizienz	stark	komplikationslos	12 Std.	2 (43)
40. Wo.	spontan	-	Preßwehen, Vakuumextraktion	9 h 20'	3 (44)
40. Wo.	spontan	-	-	3 h 15'	4 (51)

Tabelle 3: Geburt

Gewicht/Größe	Gesundheitszust.	Laktation	Fall-Nr.
3430 g	-	geringe L.	1 (37)
2300 g	Anämie	keine L.	2 (43)
3320 g/51 cm	-	geringe L.	3 (44)
2900 g	-	geringe L.	4 (51)

Tabelle 4: Zustand der Neugeborenen und Laktation

A. 3. Schwangerschaft bei Überfunktion des HVL

A. 3. a. Material

Ausgewertet wurden Berichte vor Schwangerschaften bei 5 Patientinnen, die alle an einer Akromegalie litten (1, 27: Fall V, 38, 39, 52).
Bei den 5 Frauen sind im Zeitraum der Erkrankung 7 Schwangerschaften eingetreten. Das Alter der Mütter lag zwischen 27 und 40 Jahren, durchschnittlich bei 31 Jahren. 2 der Frauen waren je zweimal gravide (Fall 1, 4), die anderen nur einmal, 2 waren Erstgebärende (Fall 1, 5) (siehe Tabelle 2).

Bei 4 Frauen dauerte die Akromegalie zur Zeit der Gravidität bereits zwischen 3 Monaten und 12 Jahren, durchschnittlich 6,1 Jahre. Eine Patientin bemerkte die Symptome der Erkrankung erstmals bei ihrer ersten Schwangerschaft (Fall 4) (Siehe Tabelle 3).

A. 3. b. Symptomatik und Sicherung der Diagnose

Alle 5 Patientinnen hatten das typische Aussehen der Akromegalen.
2 Patientinnen (Fall 3, 4) hatten Sehstörungen, davon eine (Fall 4) mit bitemporaler Hemianopsie und Opticusatrophie. 3 Frauen klagten über Kopfschmerzen (Fall 3, 4, 5).
Lediglich eine Patientin war vor der Schwangerschaft amenorrhoisch (Fall 3), eine hatte eine Oligomenorrhoe (Fall 5). Bei allen anderen war trotz ausgeprägter Akromegalie die generative Tätigkeit erhalten. Andere Zeichen einer HVL-Insuffizienz waren in keinem Fall vorhanden.
Der Blutdruck war in 2 Fällen systolisch leicht erhöht (Fall 1, 5). Andere Symptome wie Galaktorrhoe oder Diabetes melli-

tus waren bei keiner Frau vorhanden.

Röntgenbefunde: In drei Fällen war die Sella mittelmäßig bis stark erweitert (Fall 2, 4, 5), in einem Fall war sie normal (Fall 1). Außerdem waren bei der Patientin von Abelove (Fall 1) die terminalen Phalangen aller Extremitäten stark aufgetrieben, im Fall 5 sah man im Sellalumen eine bohnengroße Verdichtung und eine stark verdickte Schädelcalotte. (Siehe Tabelle 1.)

A. 3. c. Schwangerschaftsverlauf

Bei der Patientin von Abelove (1) (Fall 1) wurden während der Schwangerschaft ausführliche Laborwerte erstellt, die alle innerhalb der für die schwangere Frau normalen Grenzen lagen. Auch in der Symptomatik war kein Hinweis auf eine Aktivität der Akromegalie zu finden. Ebenso ereignislos verlief die Schwangerschaft in den Fällen von Kemény (38) und Pirie (52) (Fall 2, 3).
Bei 2 Patientinnen verschlechterte sich der Zustand während der Gravidität (Fall 4, 5). Im Fall 4 erfährt die kontinuierliche Entwicklung der Akromegalie in jeder Gravidität eine Beschleunigung. Schließlich leidet die Frau nach der 3. und letzten Schwangerschaft unter ständigen Kopfschmerzen, Amenorrhoe und einer progressiven Gesichtsfeldeinschränkung.

Im Fall 5 treten während der Schwangerschaft Kopfschmerzen, Nervosität und starkes Schwitzen auf. Die Patientin bekommt eine tiefe Stimme und stark behaarte Unterschenkel und leidet an einem unerträglichen Pruritus der Vulva, der therapeutisch nicht zu beeinflussen ist. Der erst während der Gravidität diagnostizierte Hypophysentumor wurde noch vor der Entbindung bestrahlt. Ob dadurch auf die bestehenden Beschwerden ein Einfluß ausgeübt wurde, ist nicht erwähnt. Am

Ende der Gravidität bekam die Patientin ein Hydramnion.

Sonstige Komplikationen sind bei keiner Frau aufgetreten.

A. 3. d. Geburt

In 3 Fällen sind über die Geburten keine Angaben vorhanden (Fall 2, 4: 2 x).
Die übrigen 4 Geburten erfolgten spontan und zum errechneten Termin.
Die Wehen werden bei einer Frau als auffallend kräftig und kurz aufeinanderfolgend bezeichnet, obwohl es sich um eine 40-jährige Erstgebärende handelte (Fall 5). Die Geburt dauerte bei dieser Frau nur 10 Stunden.
Ebenfalls von kurzer Dauer war die 2. Entbindung der Patientin von Abelove (1) (Fall 1), 3 Stunden 20 Minuten. Komplikationen sind während der Geburt in keinem Fall aufgetreten.

In der Nachgeburtsperiode ist eine Frau einer Puerperalsepsis erlegen (Fall 2), bei allen anderen sind keine Besonderheiten vorgekommen.

Laktation: Eine Patientin hatte keine Laktation (Fall 5), eine stillte ihr Kind 5 Wochen lang (Fall 1), und bei einer Frau bestand eine Galaktorrhoe von 4 Jahren (Fall 3).

A. 3. e. Krankheitsverlauf nach der Schwangerschaft

Bei der Patientin von Abelove (1) (Fall 1), deren Akromegalie vor und zwischen den Graviditäten in einer inaktiven Phase war, änderte sich auch postpartal nichts an der Symptomatik. Die Frau hatte wieder regelmäßige Menstruationen.

Im Fall 3 scheint die Schwangerschaft ebenfalls keinen erkennbaren Einfluß auf die Entwicklung der Krankheit ausgeübt zu haben.
Im Fall 4 wurde durch die Gravidität die Akromegalie aktiviert. Nachdem die Krankheit in der ersten Schwangerschaft erstmals bemerkt wurde, verschlechterte sie sich in den nächsten beiden immer deutlicher, sodaß kurz nach der letzten Entbindung eine Operation des Hypophysentumors notwendig wurde.
Klöppner (39) (Fall 5) spricht bei seiner Patientin von einer Besserung der Akromegalie durch die Gravidität. Es traten nach der Geburt erstmals seit Jahren wieder regelmäßige Menstruationsblutungen auf. Er läßt dabei jedoch unerwähnt, daß bei der Frau noch während und nach der Schwangerschaft eine Radiatio der Hypophyse durchgeführt wurde. (Siehe Tabelle 4.)

A. 3. f. Zustand der Neugeborenen

Die Kinder, die bei den oben beschriebenen 4 Geburten zur Welt kamen, waren alle voll ausgetragen. Keine Patientin hatte eine Frühgeburt oder einen Abort.
Es waren 3 Knaben und 1 Mädchen. Zwei der Neugeborenen wogen 3675 bzw. 4020 g und waren 48 bzw. 52 cm groß (Fall 1, 5). Bei dem zweiten Kind (Fall 5) fielen außer dem hohen Geburtsgewicht noch folgende Besonderheiten auf: Sehr starke Behaarung von Schläfen und Kreuzbeingegend, breite Nase und auffallend große Ohren. Das Kind konnte mit 2 1/2 Jahren noch kaum laufen, machte einen imbezillen Eindruck und lallte in diesem Alter erst wenige unzusammenhängende Worte. Gewicht und Größe waren normal, jedoch fielen ein gut entwickeltes Genitale und die immer noch starke Behaarung auf.

Röntgenologisch konnte am Knochensystem und an der Sella turcica nichts pathologisches festgestellt werden. Ob und inwieweit die Anomalien dieses Kindes durch die Erkrankung der Mutter bedingt waren, läßt sich nicht erfassen.
Die anderen Kinder scheinen zumindest in dem kurzen Beobachtungszeitraum nach der Geburt gesund gewesen zu sein.

Akromegale Veränderungen des Aussehens	Sehstörungen/ Opticusschäden	Kopfschmerzen	Periode	Röntgenbefunde	Sonstiges	Fall-Nr. (Autor, Fall)
Zunahme v. Schuh- u. Handschuhgröße, Lippen, Nase, Ohren, Zunge groß u. grob AP-Durchm. der Brust vergr.	keine	keine	normal	Sella normal, terminale Phalangen aller Extr. aufgetrieben, Enchondrom der 1. re Rippe	Herzgrenzen normal, RR 130/80 mm Hg	1 (1)
"Alle äußeren Symptome einer Akromegalie"	keine	keine	normal	stark erweiterte Sella	Obduktion: Hypophyse 5 g Basis sellae stark verdünnt, "typ. Veränd. d. HVL"	2 (38)
Vergrößerung v. Händen u. Füßen, Nase, Kinn, Ohren	Sehbeeinträchtigung auf dem li Auge	starke K.	Amenorrhoe	-	-	3 (52)
"typisches akromegales Aussehen"	bitemporale Hemianopsie, bilaterale Opticusatrophie	frontale und bitemporale K.	Amenorrhoe nach der 3. Schw.	mittlere Vergrößerung der Sella	Symptome treten während 1. u. 2. Schw. auf, bleiben nach 3. bestehen	4 (27, V)
Schuhgröße von 36 42 Nase, Kinn. Hände, Ohren, Jochbögen, Augenbrauen groß und grob	Augen o.B.	während der Schwangerschaft	Oligomenorrhoe	Sella stark erweitert, Boden nach abwärts gedrückt Dorsum s. verdünnt, Proc. clinoidei zugespitzt, im Lumen bohnengroße Verdichtung, Schädelkalotte stark verdickt.	tiefe Stimme, sehr stark behaarte Unterschenkel NBZ: 123 mg % RR 140/80 mm Hg Herz: re VH vergrößert	5 (39)

Tabelle 1: Akromegalie - Diagnosestellung

Alter der Mutter	wievielte Grav.	Fall-Nr. (Autor, Fall)
27 Jahre	I. Gravidität	1 (1)
29 Jahre	II. Gravidität	
34 Jahre	?	2 (38)
32 Jahre	VI. Gravidität	3 (52)
27 Jahre	II. Gravidität	5 (27, V)
29 Jahre	III. Gravidität	
40 Jahre	I. Gravidität	4 (39)

Tabelle 2: Alter der Mütter und Zahl der Graviditäten

Dauer der Akromegalie	Zyklus	Fall-Nr. (Autor, Fall)
1. Schwangerschaft: ca. 10 Jahre	regelmäßig, 28 / 4-7	1 (1)
2. Schwangerschaft: ca. 12 Jahre		
6 Jahre	"vollkommen erhaltene generat. Tätigkeit"	2 (38)
3 Monate	Amenorrhoe	3 (52)
1. S.: A. manif. sich während der S.	-	4 (27, V)
2. S.: neuer Schub	norm. Zyklus seit letzter Schw.	
3. S.: neuer Schub	norm. Zyklus seit letzter Schw.	
8 Jahre	Oligomenorrhoe	5 (39)

Tabelle 3: Dauer der Akromegalie vor der Schwangerschaft, Zyklus in dieser Zeit

Symptomatik, Laborwerte etc.	Beurteilung	Fall-Nr. (Autor, Fall)
normale Menstruation	A. unverändert	1, 1. S. (1)
bis 1 Woche p.p. Glukosurie (0,5 - 2 %) andere Laborwerte normal normale Menstruationen	A. unverändert	2. S.
-	-	2 (38)
unmittelbar nach der S, keine Änderung Galaktorrhoe 4 Jahre		3 (52)
Beschwerden verschwinden p.p., Menstruation	Besserung	4, 1. S. (27, V)
Beschwerden verschwinden pp., Menstruation	Besserung	2. S.
Beschwerden bleiben p.p., Kopfschmerzen, Sehstörungen, Amenorrhoe	Verschlechterung	3. S.
Besserung des Allgemeinzustandes, Menstruationen	A. besser nach Radiatio der Hypophyse in u. nach der Gravidität	5 (39)

Tabelle 4: Akromegalie nach der Schwangerschaft

A. 4. Schwangerschaft nach vorausgegangener Hypophysenoperation

A. 4. a. Material

Es werden die Fälle von 9 Patientinnen besprochen, die nach einer Hypophysenoperation schwanger geworden sind (Autoren: 7, 22, 27: Fall VII u. VIII, 32, 34, 35, 40, 64: Fall VII). Der zeitliche Abstand zwischen Operation und Gravidität betrug 9 Monate bis 9 Jahre (Siehe Tabelle 4).
Die Frauen waren bei der Geburt zwischen 21 und 38 Jahre alt, durchschnittlich 31,3 Jahre.
Bei 7 Patientinnen ist eine Schwangerschaft beschrieben (Fall 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8), 2 sind zweimal gravide geworden (Fall 5, 9).

A. 4. b. Symptomatik, Diagnose und Indikation zur Operation

Gemzell und Kjessler (22) berichten nichts über den Zustand ihrer Patientin vor der Operation.
Die übrigen 8 Patientinnen hatten alle Sehstörungen, mit raschem Gesichtsfeldverfall in 2 Fällen (Fall 1, 5), bitemporaler Hemianopsie bzw. Gesichtsfeldeinschränkung und binasal verkleinertem Gesichtsfeld bei 3 Frauen (Fall 6, 7, 9). 4 Patientinnen litten an Kopfschmerzen (Fall 4, 5, 7, 8). Bei der Augenhintergrundsuntersuchung wurde bei 3 Frauen eine beidseitige Atrophie (Fall 7, 9) bzw. Blässe (Fall 8) des Nervus opticus und in einem Fall eine Atrophie der rechten und Blässe der linken Papille (Fall 1) festgestellt.
Als Zeichen einer HVL-Druckschädigung hatten 7 Frauen eine Amenorrhoe (Fall 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9), eine eine Oligomenorrhoe (Fall 1). Eine Frau hatte vor der Operation 2 Aborte (Fall 2).

In einem Fall (Fall 3) bestanden Müdigkeit und Verlust der Scham- und Achselhaare. Die Patientin wurde bereits vor der Operation mit Schilddrüsenpräparaten, Östrogenen und Progesteron behandelt. In den Fällen 7 und 8 (27, Fall VII. u. VIII) betrug der Grundumsatz - 22 % und - 4 %. Bei drei Patientinnen wurde aufgrund klinischer Zeichen eine Akromegalie diagnostiziert (Fall 5, 6, 9).
Die histologische Untersuchung der Tumoren nach der Entfernung ergab, daß es sich 4 mal um chromophobe Adenome gehandelt hat (Fall 1, 2, 3, 4), zwei waren eosinophile Adenome (Fall 5, 9). Von drei Fällen ist keine Histologie vorhanden, wahrscheinlich waren es jedoch - aufgrund der Symptomatik - ein eosinophiles Adenom (Fall 6) und zwei chromophobe Adenome (Fall 7, 8) oder Mischzellgeschwülste.(Siehe Tabelle 1 u. 2).

A. 4. c. Ergebnisse der Operation

Nach der Operation waren in 4 Fällen die Sehstörungen und Gesichtsfeldeinschränkungen völlig (Fall 5, 7, 8) oder größtenteils (Fall 9) verschwunden, in einem Fall trat eine deutliche Besserung ein (Fall 6). Bei einer weiteren Patientin wurde der Prozeß zum Stillstand gebracht (Fall 1). Nur bei einer Frau traten nach anfänglicher Besserung die Sehstörungen im Laufe des ersten Jahres nach der Operation wieder auf (Fall 3).
Gemzell/Kjessler (22) und Bettendorf (7) berichten nichts über den Erfolg der Operation (Fall 2, 4).
Bei 3 Patientinnen, die vorher amerorrhoisch waren, begannen nach der Operation wieder normale Menstruationen (Fall 6, 7, 8). Bei den übrigen blieb die Amenorrhoe bzw. Oligomenorrhoe bestehen. Nur die Patientin von Klotz (40) bekam 8 Jahre

nach der Operation und 12 Jahre nach Beginn der Amenorrhoe durch eine nicht näher erläuterte Therapie wieder Menstruationen, wenn auch sehr unregelmäßig.
In 3 Fällen traten nach der Operation Symptome der Hypophysenvorderlappeninsuffizienz auf (Fall 2, 3, 4), dazu kam im Fall 2 ein Diabetes insipidus. Zwei der Frauen erhielten Cortison und Schilddrüsenpräparate als Substitutionstherapie (Fall 2, 3). (Siehe Tabelle 4.) In 2 Fällen wurde postoperativ bestrahlt (Fall 2, 5).
(Siehe Tabelle 3.)

A. 4. d. Schwangerschaftsverlauf

Drei Autoren schreiben (34, 40, 64: Fall VII), daß ihre Patientinnen spontan konzipierten (Fall 1, 5, 6), in 3 Fällen wurde die Ovulation künstlich ausgelöst (Fall 4, 3, 2), und zwar haben zwei Frauen bereits im ersten Behandlungszyklus konzipiert, nach einer Therapie mit HCG und HPFSH (HMG, FSH, LH) (Fall 2) bzw. mit HHG (Fall 4). Die dritte Patientin wurde im zweiten Behandlungszyklus mit HMG und HCG schwanger (Fall 3). Bei allen drei Frauen handelte es sich um Fälle, bei denen es sich als notwendig erwiesen hatte in der Zeit nach der Hypophysektomie HVL-Insuffizienzerscheinungen mit Substitutionstherapie zu behandeln.
Von den 11 Schwangerschaften sind 6 völlig normal verlaufen (Fall 5: 2 x; 6, 7, 8, 9). Es handelt sich ausnahmslos um Fälle, bei denen die Operation sehr gute Erfolge gebracht hatte. Nur bei einer Patientin verschlechterten sich die Symptome der Grundkrankheit, Sehstörungen und Gesichtsfeldeinschränkung, mit Beginn der Schwangerschaft erneut; es wurde ein Tumorrezidiv diagnostiziert, und die Frau mußte im 4. Schwangerschaftsmonat zum zweitenmal operiert werden

(Fall 1). Außer leichten Blutungen im ersten Trimester im Fall 2, mäßigem Schwangerschaftserbrechen, leichten Ödemen und einer kurzen Pyelonephritis im Fall 3 hatte keine Frau besondere Beschwerden.
Einen außergewöhnlichen Verlauf hat die Gravidität im Fall 4 genommen. Nachdem bis zur 21. Woche die Entwicklung normal war, ergaben die Kontrolluntersuchungen in der 24. und 27. Woche, daß der Uterus nicht mehr wuchs und sogar kleiner wurde. In der 28. Woche fiel der immunologische Schwangerschaftstest negativ aus, die Frucht war abgestorben, ohne daß eine Ursache von seiten der Mutter zu ermitteln gewesen wäre (S. Tab. 5).

A. 4. e. Geburt

Der Fall 1 (Luft (34)) wurde im Kapitel "Hypophysenoperation während der Schwangerschaft" besprochen.
Von den übrigen Geburten haben 5 am errechneten Termin begonnen (Fall 2, 3, 5: 2 x, 7), eine wurde wegen intrauterinen Fruchttodes in der 30. Woche eingeleitet (Fall 4), in 3 Fällen ist die Schwangerschaftsdauer nicht angegeben (Fall 6, 9, 8).
Im Fall 3 waren die Wehen zu schwach, sodaß Oxytocin gegeben werden mußte. Eine Geburt mußte weger Querlage des Föten durch Sectio beendet werden (Fall 2).
Jørgensen (35) hat bei seiner Patientin (Fall 3) im Hinblick auf die vorausgegangene Hypophysenoperation urd die Wehenschwäche eine Vakuumextraktion vorgenommen.
Alle anderen Entbindungen verliefen normal. Die Nachgeburtsperiode war bis auf leichte Blutungen im Fall 3 und einen kurzen Blutdruckabfall nach der Sectio bei Fall 2 normal.

Im Fall 4 (intrauteriner Fruchttod in der 28. Woche) war die Plazenta von zahlreichen Infarkten, Nekrosen und Verkalkungsherden durchsetzt, vor allem im Versorgungsbereich des kleineren Zwillings, der schon früher abgestorben war als der größere. Bei der gleichen Frau war 11 Wochen post partum der Uterus bis auf Walnußgröße geschrumpft.
Nach 5 Geburten wurde keine oder nur eine minimale Laktation gesehen (Fall 2, 3, 5: 2 x, 8). Im Gegensatz dazu hat die Patientin im Fall 7 acht Monate lang gestillt, diejenige im Fall 4 hatte nach der Totgeburt eine Galaktorrhoe. (Siehe Tabelle 6.)

A. 4. f. Zustand der Neugeborenen

Das Geburtsgewicht der lebenden Kinder betrug zwischen 3400 und 4010 g, durchschnittlich 3722 g.
Die totgeborenen Zwillinge (30. Woche) waren 21 und 12 cm groß und wogen 60 und 30 g. Beide zeigten bereits ausgedehnte Mazerationserscheinungen 3. Grades mit flächenhafter Epidermiolysis und beginnender Mumifikation des kleineren Fötus. Beide Föten hatten keine Mißbildungen, der kleinere hatte einen regelrechten Situs, beim größeren waren alle Organe normal.
Eine genaue histologische Untersuchung war wegen der starken Autolyse nicht mehr möglich.
Alle anderen Kinder waren gesund und ohne Mißbildungen, bei zweien ist auch von späteren Kontrolluntersuchungen eine normale Entwicklung bekannt (Fall 2, 3).
(Siehe Tabelle 7.)

A. 4. g. Laborbefunde

Von zwei Patientinnen sind einige Laborwerte, die in der Gravidität und nach der Entbindung gemacht wurden, vorhanden (Fall 4, 3).

Fall 4: Die Östrogenausscheidung war bis zur 23. Woche an der unteren Grenze der Norm, jedoch mit steigender Tendenz, die Pregnandiolausscheidung war zu Beginn der Gravidität sehr hoch, über 40 mg/24 h, normalisierte sich aber ab der 12. Woche. Zwischen der 24. - 26. Woche fallen die Östrogenwerte auf unter 2,5 mg/24 h ab, in zeitlicher Übereinstimmung mit den ersten klinischen Zeichen des intrauterinen Fruchttodes. Das Pregnandiol fällt erst in der 27. Woche unter die Norm ab. Das Choriongonadotropin wurde nicht quantitativ bestimmt, mußte jedoch nach Schätzungen aufgrund des immunologischen Schwangerschaftstestes bis zur 27. Woche mindestens 2500-4000 I.E. betragen haben. Erst in der 28. Woche war dieser negativ.
Die Patientin erhielt während der Schwangerschaft keine Schilddrüsen- oder Nebennierenrindenhormone.

Fall 3: Die Patientin wurde im 2. Jahr nach der Operation unter eine Therapie von 200 I.E. Thyreoidea und 25 mg Cortison pro Tag gestellt. Nach einem Jahr mit dieser Therapie hatte sie eine Ausscheidung von 1,5 mg/die 17-KS und 9,4 mg/die 17-KGS (= 17-Ketogenic Steroids). Hypophysengonadotropin war im Urin nicht nachweisbar. Ein weiteres Jahr später wies die Frau Symptome einer Hypothyreose auf. Folgende Laborwerte wurden erstellt: GU - 17 %; PBI, T_3-Test, Radiojodtest normal; 17-KGS: 17,6 mg/24 h, 17-KS: 2,5 mg/24 h, Hypophysengonadotropin nicht nachweisbar. Metyrapone-Test: Abfall des Plasmacortisol von 3,3 auf 0,8 ug/100 ml, Anstieg des 11-Desoxycortisol von 0,18 auf 0,53 ug/100 ml.

Die Patientin erhielt daraufhin 30 mg Cortison und 0,3 mg L-Thyroxin pro Tag. Diese Dosen wurden bis zum 5. Schwangerschaftsmonat beibehalten, dann wurde für 3 Monate auf Prednisolon, 10 mg/die und im letzten Monat auf Dexamethason, 1,5 mg/die, umgestellt, was unter Berücksichtigung der stärkeren Wirksamkeit von Prednisolon und Dexamethason einer Dosissteigerung von über 60 % entspricht.
Die Corticosteroidwerte im Plasma blieben bei dieser Behandlung während der ganzen Gravidität unter den Normalwerten schwangerer Frauen und lagen im oberen Bereich der Werte Nichtschwangerer. Die Änderungen der Steroidtherapie bewirkten keine größeren Schwankungen der Werte, ebenso wie im Gesamtverlauf der Schwangerschaft kein deutlicher Anstieg der Plasmacorticosteroide zu verzeichnen war. Im einzelnen wurden folgende Steroide laufend überwacht:
C o r t i s o l : In der 37. - 40. Schwangerschaftswoche durchschnittlich 14,5 ug/100 ml, in der 3. - 5. Woche post partum durchschnittlich 1,9 ug/100 ml bei gleicher Therapie. Die hohen Konzentrationen in der ersten Woche post partum müssen der Stoßtherapie von anfänglich 200 mg Cortison pro Tag zugeschrieben werden.
C o r t i s o n : 0,7 - 1,6 ug/100 ml; nach der Entbindung allmählicher Abfall auf "sehr niedrige" Werte.
Das Verhältnis Cortisol/Cortison war während der Schwangerschaft und nachher gleich.
11 - D e s o x y c o r t i s o l : 0,5 ug/100 ml während und nach der Gravidität.
C o r t i c o s t e r o n : 0,2 - 1,0 ug/100 ml, nach der Entbindung unter 0,2 ug/100 ml.
Die Ketosteroidausscheidung lag ebenfalls im oberen Bereich der Werte nichtschwangerer Frauen oder etwas darüber, bis 19,3 mg/24 h. Bei der Umstellung der Therapie auf Dexamethason fielen die 17-KGS kurzfristig stark ab, auf 8,5 mg/24 h,

stiegen jedoch rasch wieder an.
In der 37. - 40. Schwangerschaftswoche betrug die 17-KGS-Ausscheidung durchschnittlich 12,4 mg/24 h, die 17-KS-Ausscheidung 11,0 mg/24 h, in der 3. - 5. Woche p.p. waren die Werte 1,9 mg/24 h und 2,1 mg/24 h.
Die Pregnandiolausscheidung war während der Gravidität normal, fiel nach der Geburt jedoch rasch auf sehr niedrige Werte ab, das Östriol war während der Schwangerschaft ebenfalls normal und nach der Entbindung nicht mehr meßbar. Bei der Umstellung auf Dexamethason war es wie das Cortisol einen Tag stark abgesunken.
Die HCG-Ausscheidung war immer normal.

A. 4. h. Verlauf der Hypophysenerkrankung nach der Geburt

Vier Patientinnen hatten nach der Geburt eine dauernde Amenorrhoe (Fall 4, 8, 9) oder Oligomenorrhoe (Fall 7). Zwei Frauen bekamen wieder normale Menstruationsblutungen (Fall 5, 6).
Bei drei Patientinnen (Fall 3, 4, 5) war die Funktion des Hypophysenvorderlappens deutlich herabgesetzt, was aber vor der Schwangerschaft auch schon der Fall gewesen war.
Zwei Patientinnen erlitten 1 bzw. 3 Jahre nach der Geburt ein Tumorrezidiv (Fall 8, 7). Im Fall 8 waren die Symptome schlimmer als vor der Operation. Die Frau wurde auf einem Auge blind, die Sella war total zerstört. Die Rezidivoperation brachte keinen Erfolg, wegen der weiten intracraniellen Ausbreitung des Adenoms. Die Patientin ist 1 1/2 Jahre später an chronischer Hirndrucksteigerung gestorben.
Die zweite Frau wurde ebenfalls nochmal operiert, das Operationsergebnis ist jedoch nicht angegeben (Fall 7).

Drei Patientinnen sind ein zweites Mal schwanger geworden (Fall 4, 5, 9), im Fall 4 nach künstlicher Auslösung der Ovulation. In zwei Fällen ist der Verlauf nicht beschrieben (Fall 4, 9).

Augensymptomatik	Augenhintergrund/ Röntgen	Zyklus	Hormonprod. d. Tu.	Fall-Nr. (Autor, Fall)
rascher Gesichtsfeldverfall	re Papille atroph. li Papille blaß	Oligomenorrhoe	keine	1 (34)
-	-		keine	2 (22)
Sehstörungen	-	Amenorrhoe, NNR-insuffizienz, Hypothyreose	keine	3 (35)
Sehstörungen, Kopfschmerzen	-	Oligomenorrhoe - Amenorrhoe	keine	4 (7)
Gesichtsfeldverfall u. Gesichtslähmung rechts	-	Amenorrhoe	STH: Diagn. Akromegalie aufgrund klin. Zeichen	5 (40)
bitemporale Hemianopsie mit binasal eingeschränktem Gesichtsfeld Kopfschmerzen		Amenorrhoe	STH: Diagnose Akromegalie aufgrund klin. Zeichen	6 (64, VII)
bitemporale Hemianopsie, Kopfschmerzen	Optikusatrophie leichte Sellavergrößerung	Amenorrhoe	-	7 (27, VII)
Sehstörungen Kopfschmerzen bitemporale Gesichtsfelddefekte	Optikus blaß Sella vergrößert	Amenorrhoe	-	8 (27, VIII)
Sehstörungen, bitemporale Hemianopsie	bilat. Optikusatrophie, erweiterte Sella, terminale Phalangen aufgetrieben		Akromegalie: Hände u. Füße vergrößert	9 (32)

Tabelle 1: Indikation zur Operation

Operationsbefund	Histologie	Fall-Nr. (Autor, Fall)
fingerkuppengr. Zyste im vord. Chiasmawinkel, darunter haselnußgr. Tu, re Optikusatrophie.	chromophobes Hypophysen-	1 (34)
Entferng. des Tu unter Zurücklassg. eines kleinen Hypophysenrestes	chromophobes Adenom	2 (22)
intracapsuläre Excision eines kirschgroßen Tu	chromophobes Adenom	3 (35)
walnußgroßer Tu mit derber Kapsel am Chiasma opticum	chromophobes Adenom	4 (7)
-	eosinophiles Adenom	5 (40)
Tu unter dem Chiasma opt., der beide Nn. optici abflacht	-	6 (64, VII)
Sellaboden dünn, "beträchtliche Mengen adenomat. Mat."	-	7 (27, VII)
große Massen v. adenomat. Mat.	-	8 (27, VIII)
cystischer u. solider Tu der Hypoph.	Adenom: Polygonale Zellen, vorwieg. mit -Granula	9 (32)

Tabelle 2: Operationsbefund und Histologie des Tumors

Augensymptomatik	Augenhintergrund	Funktion des HVL u. HHL	Sonstiges	Fall (Autor Fall)
Stillstand	re Optikusatropnie li temp. Papillenabblassung wie vor der Op	Oligomenorrhoe wie v. d. Op	4 J. p. op. Rezidiv zu Beginn d. Grav.	1 (34)
-	-	Amenorrhoe u. Diab. insip., Ther.: Cortison, Schilddr.-hormone	Radiatio: 6000 r p. op.	2 (22)
im Laufe des folgenden Jahres erneut Sehstörungen	-	HVL-Insuff., Ther.: Cortison: 25 mg/die, Thyreoidea: 200 E/die	2 Jahre p. op. Rezidivfreih. bei Craniotomie festgest.	3 (35)
-	-	NNR-Insuff., Hypothyreose, Diabetes insipidus, Amenorrhoe	-	4 (7)
Sehstörungen verschwinden	-	Amenorrhoe, 8 Jahre p. op. Oligomenorrhoe nach spez. Therapie	p. op. Radiatio Wiederh. 2 J. später	5 (40)
Deutl. Vergrößerg. des Gesichtsfeldes	-	2 Mo. p. op. regelmäßige Menstruation	fragl. Rückgang der Akromegalie	6 (64, VII)
Restitutio ad integrum		Beginn regelm. Menstruationen	-	7 (27, VII)
Restitutio ad integrum	-	Wieder norm. Menstruation	-	8 (27, VIII)
fast völlige Wiederherst. v. Sehschärfe u. Gesichtsfeld	-	Amenorrhoe	frgl. Rückg. d. Akromegalie	9 (32)

Tabelle 3: Ergebnisse der Operation

Zeitdifferenz	Alter d. Mutter	Therapie v. d. Grav.	Fall-Nr. (Autor, Fall)
4 Jahre	32 Jahre	keine	1 (34)
3 Jahre	34 Jahre	Cortison u. Schilddrüsenth. nach 2 J. abgebr., künstl. Ovul. mit HCG, HPFSH	2 (22)
8 Jahre	27 Jahre	Dauertherapie Ovulation: HMG, HCG	3 (35)
2 Jahre	27 Jahre	Ovulation mit HHG	4 (7)
9 Jahre	38 Jahre	keine	5 (40)
ca. 9 Monate	37 Jahre	keine	6 (64, VII)
ca. 2 Jahre	28 Jahre	-	7 (27, VII)
ca. 1 Jahr	38 Jahre	-	8 (27, VIII)
1 Jahr	21 Jahre	-	9 (32)

Tabelle 4: Zeitraum zwischen Hypophysenoperation und Schwangerschaft

Veränderg. d. Grundkr.	gynäkol. Symptomatik	Fall-Nr. (Autor)
2. Mo: Visusvermind. re bitemp. Gesichtsf.-einschränkung Tumorrezidiv	-	1 (34)
4. Mo: Operation d. Tumors		
-	1. Trimester leichte Blutungen	2 (22)
Gesichtsfeldeinschr. unverändert	mäßiges Erbrechen, leichte Ödeme, Harnwegsinfekt	3 (35)
-	24. - 27. Wo: Wachstumsstillstand d. Uterus 28. Wo.: Pregnosticon Ø 30. Wo.: Geburtseinleitg.	4 (7)

Tabelle 5: Schwangerschaftsverlauf

Termin	Wehen	Entbindg	Plazenta	Nachgeburtsper.	Laktation	Fall-Nr. (Autor, Fall)
termingerecht	-	Sektio wegen Querl.	-	Blutdruckabfall: Vasopressin	gering	2 (28)
termingerecht	spontan regelm. schwach: Oxytocin	Vakuumextraktion	mit Methergin in 15 min 780 g, normal	leichte Blutung 3 Tage Methergintabletten	keine	3 (35)
30. Wo.	Einleitg. wegen intrauterinen Fruchttodes		1 Pl. bei Gemini, Infarkte, Nekrosen Verkalkung	Superinvolution des Uterus	Galaktorrhoe	4 (7)
1. u. 2. termingerecht	S. normale Entbindung		-	-	keine	5 (40)
termingerecht	-		-	-	8 Monate	7 (27, VII)
-	-		-	-	keine	8 (27, VIII)
-	normale Entbindung					9 (32)

Tabelle 6: Geburt

Gewicht/Größe	Gesundheits-zustand p.p.	spätere Entwicklung	Fall-Nr. (Autor, Fall)
-	-	-	1 (34)
3500 g	gesund	mit 8 Mo. normal entwickelt	2 (22)
4010 g/52 cm	keine Anomalien	Kontrolle mit 2 u. 4 Wo o.B.	3 (35)
60 g/21 cm 30 g/12 cm	Mazeration beider Föten; kleinerer mumifiziert, keine Mißbildg., hochgradige Autolyse		4 (7)
1. Grav.: 3700 g/	gesund	-	5 (40)
2. Grav.: 4000 g	gesund	-	
-	normal	-	6 (64, VII)
-	gesund	-	7 (27, VII)
-	gesund	-	8 (27, VIII)
3400 g	-	-	9 (32)

Tabelle 7: Zustand der Neugeborenen

klin. Symptomatik	Laborwerte	Fall-Nr. (Autor, Fall)
keine Angaben	-	2 (22)
keine Angaben		3 (35)
Amenorrhoe, Galaktorrhoe, Superinvolution des Uterus, 4 Mo p.p. Grav. nach HHG-Therapie	deutl. herabgesetzte Funktion d. HVL (Metopirontest, Radiojodtest)	4 (7)
nach 1. Grav.: regelmäßiger Zyklus nach 2. Grav.: Adipostas, Akromegalie	Schilddrüsenwerte erniedrigt, Anstieg nach TSH STH erniedrigt, FSH norm.	5 (40)
regelmäßige Menstr., in der Postmenop.: Hyperthyreoidismus, Hypertonie, Herzins., Diabetes mell.	5 J. p.p.: GU 27 % - 52 % Cholesterin: 276 mg %, NBZ 119 mg %, Glucosetoleranztest: max. 298 mg % 120 min 292 mg %.	6 (64, VII)
Oligomenorrhoe, 3 Jahre p.p.: Tumorrezidiv, 2. Hypophysenoperation	-	7 (27, VII)
Amenorrhoe, Polyurie, Sehstörungen. 1 J. p.p.: Dorsum sellae zerstört, li Auge blind, re Auge temp. Heminanopsie, Schädelinnendruck erhöht, Rezidivop. erfolglos wegen intracranieller Ausbr. des Adenoms, 1,5 J. später Exitus.		8 (27, VIII)
7 J. Amenorrhoe, dann Oligomenorrhoe, 10 J. p.p. Geburt: leb. Kind		9 (32)

Tabelle 8: Verlauf der Hypophysenerkrankung nach der Geburt

B. Hypophysenhinterlappen (Diabetes insipidus)

B. 1. Material

Ausgewertet wurden 23 Fälle von Patientinnen, die bereits an Diabetes insipidus erkrankt waren, bevor sie schwanger wurden.
(Autoren: 2, 3, 8, 9, 10: Fall II, 11, 14, 18, 20, 21, 24, 29, 45, 47, 48, 56, 60, 63, 65, 66, 67, 68: Fall I u. II.)

Nicht berücksichtigt sind die Fälle, bei denen der Diabetes insipidus in der Schwangerschaft entstand, nach der Entbindung aber wieder verschwand.

6 Patientinnen litten schon seit ihrer Kindheit an der Krankheit (Tab. 1: Fall 1, 4, 18, 19, 20, 21), bei 5 trat sie zwischen dem 13. und 17. Lebensjahr auf (Tab. 1: 2, 5, 7, 16, 17), davon in einem Fall mit der Menarche (Fall 17). In allen übrigen Fällen manifestierte sich der Diabetes insipidus erst nach dem 20. Lebensjahr.

Die Menarche der Patientinnen war zwischen dem 10. und 19. Lebensjahr, mit einem Durchschnittswert von 13,5 Jahren. Die Patientin, deren Menarche erst im 19. Lebensjahr eintrat war eine Zwergin (141 cm, proportioniert) (Fall 21).

9 Patientinnen hatten regelmäßige Menstruationen. In zwei dieser Fälle wurde die Grundkrankheit nicht behandelt (Fall 1 und 4), vier standen unter ständiger (Fall 5, 13, 22, 23), drei unter unregelmäßiger Therapie (Fall 15, 17, 20).

Eine Oligomenorrhoe bestand in 4 Fällen (Fall 7, 8, 11, 21). Im Fall 8 trat sie mit Beginn der Grundkrankheit auf, bei der Patientin von Maranon (45) (Fall 7) wurden die Menstruationen nach der ersten Schwangerschaft regelmäßig, waren aber immer noch schwach, bei der von Carter (11) (Fall 11) wurden die Blutungen durch die Therapie des Diabetes insipidus häufiger und länger.

In 4 Fällen trat mit dem Beginn der Erkrankung eine Amenorrhoe auf (Fall 3, 9, 10, 16), die in zwei Fällen (Fall 9 und 16) allein durch die Therapie der Grundkrankheit beseitigt werden konnte, in den anderen zwei Fällen wurde zusätzlich kurzfristig mit Östrogen/Gestagen-Präparaten (Fall 9, 10) behandelt.

Blutungsdauer und -stärke war in den meisten Fällen normal. (Siehe Tabelle 4.)

Bei den 23 Frauen traten nach Beginn des Diabetes insipidus insgesamt 44 Schwangerschaften ein. Darunter waren 4 Aborte (Fall 1, 7, 17, 23), eine Tubargravidität (Fall 23), 4 Totgeburten (Fall 7, 11, 20) und 4 Interruptionen (Fall 9 3 x, 15).

17 der Patientinnen waren einmal schwanger, drei 3 mal, zwei 4 mal, eine Frau war insgesamt 10 mal schwanger.

Die Schwangerschaft hat 43 mal bei 22 Frauen spontan begonnen. Eine Patientin (Fall 16) wurde nach fünfjähriger Infertilität mit Clomiphen behandelt. Bereits nach dem ersten Behandlungsversuch wurde sie schwanger.

Die Jüngste der Schwangeren war 16 Jahre alt, die Älteste 35 Jahre. Das durchschnittliche Alter lag bei den Primigravida bei 25,3 Jahren, auf alle eingetretenen Schwangerschaften bezogen war es 28,1 Jahre. (Siehe Tabelle 4.)

B. 2. Symptomatik

Polyurie und Polydipsie waren bei allen 23 Patientinnen vorhanden. Das tägliche Harnvolumen betrug 3 - 4 l im Fall mit der geringsten, 24 l im Fall mit der größten Ausscheidungsmenge.
3 Frauen klagten außerdem über Schwäche, je eine über Müdigkeit und Schwindel. In 3 Fällen kam es zu starker Gewichtsabnahme, in einem Fall zu Gewichtszunahme, eine Patientin nahm erst sehr stark zu und danach erheblich ab. Seltenere Symptome waren trockene Haut, Kopfschmerzen, Sehstörungen, Parästhesien an den oberen und unteren Extremitäten, extreme

Nervosität, Appetitlosigkeit, Haarausfall, nervöse Zuckungen in Armen und Beinen.

B. 3. Sicherung der Diagnose
(Siehe Tabelle 2)

B. 3. a. Messung des Harnvolumens

Die Harnvolumina lagen ohne Therapie zwischen 3 und 24 l pro Tag. Der Durchschnittswert beträgt etwa 12 - 13 l pro Tag.

B. 3. b. Spezifisches Gewicht

In 10 Fällen machen die Autoren keine Angaben über das spezifische Gewicht des Urins der betroffenen Frauen, bzw. bezeichnen es nur als niedrig. In allen übrigen Fällen lag das spezifische Gewicht des Urins zwischen 1000 und 1005.

B. 3. c. Durstversuch

Bei 4 Patientinnen wurde ein Durstversuch durchgeführt (2, 12, 15, 18). Dabei blieb die Urinmenge gleich oder sank nur geringfügig ab. Das spezifische Gewicht erhöhte sich in 3 Fällen nicht, in einem Fall stieg es von 1000 auf 1001 an. Eine Frau verlor beim Durstversuch innerhalb von 36 Stunden 4,5 kg an Gewicht.

B. 3. d. Hare-Carter-Robbins-Test

Der Hare-Carter-Robbins-Test wurde in 11 Fällen durchgeführt (Fall 2, 10, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21). Es wurde 10 mal das Fehlen der Antidiurese festgestellt. In einem Fall war der Test negativ (Fall 2).

B. 3. e. Vasopressin-Test

Bei 20 Patientinnen (Fall 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23) wurde Vasopressin (oder HHL-Extrakte in verschiedener Form) zumindest zeitweise gegeben. Nur in 2 dieser Fälle (Fall 16, 17) in Form eines gesonderten Tests im Anschluß an den Carter-Robbins-Test. Die erfolgreiche Therapie mit Vasopressin etc. kann man als positiven Vasopressintest bezeichnen.

B. 3. f. Kritische Wertung der Diagnosestellung

Wendet man die oben aufgeführten Untersuchungsergebnisse (S. Tab. 2) als Maßstab für eine exakte Diagnosestellung an, so halten nur 10 Fälle einer kritischen Überprüfung stand (Fall 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21). Einige Autoren geben nicht an, wie sie die Diagnose ermittelt haben, andere haben nur vereinzelte Testverfahren durchgeführt, und wieder andere haben die Diagnose nicht selbst überprüft, da sie die Patientinnen nur zur geburtshilflichen Betreuung überwiesen bekamen. Die Symptomatik und die Tatsache, daß in den meisten Fällen eine erfolgreiche Therapie mit Vasopressin oder HHL-Extrakten durchgeführt wurde, sprechen für die Richtigkeit der Diagnosen. Es bleibt zwangsläufig ein Rest von Un-

sicherheit, und eine psychogene Polydipsie ist sicher nicht in allen Fällen ausgeschlossen.

B. 4. Therapie vor der Schwangerschaft
(Siehe Tabelle 3)

Die Wirksamkeit der einzelnen Applikationsformen des Hormons und die Höhe der benötigten Dosis ist bei den verschiedenen Patientinnen äußerst unterschiedlich.

Die Therapie wurde in folgenden Formen verabreicht:

1. Hypophysenhinterlapperextrakt in Form von Schnupfpulver, Lösung zur Injektion oder Tabletten.
2. Vasopressintannat in Öl zur intramuskulären oder subkutanen Injektion.
3. Hypophysen als Implantate.

12 Frauen wurden mit Hypophysenhinterlappenextrakten - teils in endonasaler Form, teils in Form von Injektionen - behandelt (Fall 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 17, 19, 20, 22, 23).

Je nach Fall erwies sich die eine oder andere Form als wirksamer. Das HHL-Schnupfpulver war besonders beliebt wegen seiner einfachen Anwendbarkeit und meist sehr guten Wirkung. Die Dosierung erfolgte dabei selten nach einem festen Schema, sondern die Patientinnen bestimmten jeweils selbst die Dosis, die zur Kontrolle der Symptome notwendig war. In zwei Fällen mußte das HHL-Schnupfpulver wegen allergischer Reaktion und Reizung der Nasenschleimhaut abgesetzt werden (Fall 17, 20). Eine Patientin (Fall 7) hat den HHL-Extrakt in Form von Injektionen nicht vertragen. Schon nach wenigen Injektionen klagte sie über so starke Benommenheit, Schwäche,

Kopfschmerzen und Sehstörungen, daß die Therapieversuche nach kürzester Zeit abgebrochen werden mußten. Die Patientin von Blotner/Kunkel (9) (Fall 22) hatte unter der HHL-Therapie (Injektionen) schmerzhafte Menstruationen.

In 7 Fällen wurde Vasopressin gegeben (Fall 2, 3, 6, 13, 16, 17, 20). Die Dosis lag zwischen 5 Einheiten alle 4 - 5 Tage und 3 mal 10 Einheiten pro Tag. Der Erfolg der Behandlungen war gut, über Nebenwirkungen wurde nicht berichtet. Lediglich zwei Patientinnen wurden zuhause wegen der leichteren Anwendbarkeit auf HHL-Schnupfpulver umgestellt.

Bei zwei Frauen wurde der Versuch gemacht durch Hypophysertransplantation (Fall 15) bzw. durch wiederholte Implantationen von Kalbshypophysen (Fall 21) die Symptome der Erkrankung zu beherrschen.

In 5 Fällen (Fall 1, 4, 12, 14, 18) wurden keine Hormone des HHL verabreicht.

B. 5. Schwangerschaft

B. 5. a. Entwicklung des Diabetes insipidus während der Schwangerschaft

(Siehe Tabelle 5)

Keine Beeinflussung des Diabetes insipidus war in 10 Graviditäten zu beobachten. Bei den 10 Frauen handelte es sich um 4 Erstgebärende (Fall 7, 10, 20, 21) und um 6 Mehrgebärende (Fall 3, 8, 12, 13, 17, 23).
7 der Patientinnen standen unter Therapie, die während der Schwangerschaft gleichbleibend weitergeführt wurde (Fall 3, 8, 10, 13, 17, 20, 23). Im Fall 20 war die Therapie mit ver-

schiedenen HHL-Präparaten ohne großen Effekt, sowohl vor als auch während der Gravidität. Sie wurde trotzdem durchgeführt, der Zustand der Patientin war jedoch immer gleichbleibend.
3 Frauen erhielten wie vor der Schwangerschaft keine Therapie (Fall 7, 12, 21).

Eine deutliche Regression der Symptome des Diabetes insipidus konnten 5 Frauen im Verlaufe von insgesamt 5 Schwangerschaften verzeichnen (Fall 1, 2, 6, 11, 22).
Im Fall 6 war ab dem 6. Monat, im Fall 11 ab dem 8. Monat (nach einer Hydrorrhoea gravidarum) keine Therapie mehr notwendig. Im Fall 2 konnte die Dosis ADH auf die Hälfte reduziert werden.
Die Patientin von Blotner (Fall 22) (9) bemerkte in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ein allmähliches Stärkerwerden der Polyurie, ab Mitte des 8. Monats trat eine Reduktion der Ausscheidung ein, so daß sie einige Tage vor dem Geburtstermin keine Therapie mehr benötigte.
Bei der Patientin von Baron und Mitarbeitern (Fall 1) (3, Fall I), die vor der Schwangerschaft ohne Therapie ausgekommen war, wurde während der Gravidität eine Behandlung mit einem synthetischen Vasopressinderivat durchgeführt, die eine Diureseverminderung brachte, jedoch erhebliche Nebenwirkungen (siehe Tabelle 5). Es stellte sich in den Therapiepausen heraus, daß die Ausscheidung auch ohne Medikamente auf die Hälfte abgesunken war.

In 17 Schwangerschaften verschlechterte sich der Diabetes insipidus (Fall 4: 3 x, 5, 9: 4 x, 14, 15, 16, 17: 4 x, 18, 19).

Bei 6 Patientinnen stieger in jeder Schwangerschaft Polyurie und Polydipsie an, bzw. sie benötigten höhere Dosen an Medikamenten, um die Flüssigkeitsausscheidung in erträglichen Grenzen zu halten. In dem Fall, der Scheer und Mitarbeiter (Fall 17) (56) über 6 Schwangerschaften (1 Abort) beobachteten, verstärkte sich die Grundkrankheit in 4 Fällen in unterschiedlichem Ausmaß, in einer Gravidität, die dazwischen lag, blieb sie unverändert.
Einen besonderen Verlauf zeigen die beiden Fälle von Gordon und Mitarbeitern (Fall 16) (24) und Bloemers (Fall 19) (8): Nachdem sich in den ersten Monaten der Gravidität der Bedarf an Pituitrin-Schnupfpulver bzw. Vasopressintannat erhöht hatte, trat im Fall 16 ab der 37. Woche, im Fall 19 ab der 32. Woche eine plötzliche Besserung ein, und beide Frauen entwickelten eine EPH-Gestose.
In 4 Fällen steigerten sich Polyurie und Polydipsie gleichmäßig von Beginn der Gravidität an (7 Schwangerschaften: Fall 9, 18, 14, 19), 3 Frauen bemerkten eine Verstärkung der Symptome ab dem 3. bis 5. Monat (4 Schwangerschaften: Fall 4, 5, 15), eine ab der 32. Woche (Fall 16).

Das Ausmaß der Verschlechterung läßt sich zwischen den einzelnen Patientinnen schwer vergleichen, da es einmal an der gesteigerten Diurese gemessen wird, ein andermal an der höheren Dosis an benötigten HHL-Präparaten oder Vasopressin.

Die Patientin von Artaud (Fall 5) (2) schied so große Menger Urin aus, daß sie nachts keinen Schlaf mehr fand, und ihr Zustand nur mit Beruhigungsmitteln erträglich gestaltet werden konnte. Eine Therapie mit HHL wagte man nicht aus Angst vor vorzeitigen Uteruskontraktionen.
Im Fall von Scheer (Fall 17) (56) war in einzelnen Schwangerschaften das bis zu 16-fache der Dosis an Vasopressintan-

hat, das normalerweise erforderlich war, notwendig.
Zwei Fälle verdienen besonderer Erwähnung:
Fall 9, Patientin von Hodik (29).
Die Patientin schied in der ersten Schwangerschaft exzessiv große Mengen (genaue Zahl nicht angegeben) Urin aus. Ihr Allgemeinzustand wurde als sehr schlecht bezeichnet: Heftige Kopfschmerzen, hochgradige Müdigkeit, häufig starkes Erbrechen. Sie hat die Schwangerschaft ausgetragen.
2., 3. und 4. Schwangerschaft: Bereits im ersten Drittel der Schwangerschaft jedesmal Harnmengen von 15 l/Tag. Es traten folgende Beschwerden auf: Kopfschmerzen, Frösteln, Nausea, Kribbeln in Händen und Füßen, Demineralisationserscheinungen, Müdigkeit, Nervosität, starkes Zittern und in der 4. Gravidität zusätzlich konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung und Einstellnystagmus am linken Auge. Durch Therapieversuche ließen sich zwar die Harnmengen senken (auf 8 - 10 l/Tag), die andern Symptome waren aber nicht zu beeinflussen. Aus diesen Gründen wurden alle 3 Schwangerschaften im ersten Drittel durch Interruptio beendet.
Fall 15, Patientin von Molnar (48).
Auch in diesem Fall war zwar die Ausscheidungsmenge therapeutisch beeinflußbar, der Allgemeinzustand aber verschlechterte sich zusehends. Aus diesem Grund, entschloß man sich zur Unterbrechung der Gravidität im 3. Monat.

B. 5. b. Besondere Komplikationen im Verlauf der Gravidität

Bei 3 Patientinnen, die mit HHL-Schnupfpulver behandelt wurden, traten ab der 34. Woche (Fall 3) bzw. 37. Woche (Fall 8) bzw. während der ganzen Gravidität (Fall 22) nach Applikation des Präparates unregelmäßige Uteruskontraktionen auf. Im Fall 3 hielten die Kontraktionen nach jedem "Schnupfen"

zwei Stunden lang an. Im Fall 8 traten sie anfangs nicht jedesmal auf, der Effekt verdeutlichte sich jedoch immer mehr je näher der Geburtstermin rückte. Blotner und Mitarbeiter (9) stellten bei ihrer Patientin (Fall 22) fest, daß die Kontraktionen nur nach Anwendung von HHL-Pulver auftraten, wenn Vasopressin gegeben wurde, zeigte sich keine derartige Wirkung, wobei der antidiuretische Effekt gleich gut war.

Bei der Patientin von Train (Fall 3) (67) begann nach einer Anwendung des Schnupfpulvers frühzeitig, nämlich in der 37. Woche, die Geburt, obwohl sie vorher die Dosis stark reduziert hatte (Siehe Tabelle 6 b).

Drei Frauen bekamen während der Gravidität eine EPH-Gestose: Fall 16 in der 37. Woche, Fall 19 in der 32. Woche, Fall 20 im 6. Monat.
Fall 16 und 19 erhielten HHL-Präparate als sie die EPH-Gestose entwickelten, der Bedarf sank jedoch sehr rasch. Im Fall 19 wurde die Therapie in der 34. Woche abgebrochen, die Urinausscheidung stieg danach nicht an, sondern betrug 1,5 bis 2 l pro Tag. Da die EPH-Gestose mit keinen Mitteln zu beherrschen war, wurde in der 35. Woche ein Kaiserschnitt durchgeführt.
Fall 16 hatte nur eine mäßige EPH-Gestose, die Geburt wurde jedoch in der 38. Woche eingeleitet.
Im Fall 20 erkrankte die Frau im 6. Schwangerschaftsmonat, zu einer Zeit da sie keine Medikamente einnahm. Am Geburtstermin war sie gesund, nachdem sie die vorausgegangene Zeit wieder Vasopressin bekommen hatte.

B. 6. Wehentätigkeit und Geburtsverlauf
(Siehe Tab. 6 a u. 7)

Zur Auswertung gelangten 34 der insgesamt 44 Schwangerschaften. Bei den restlichen 10 handelt es sich um 4 Aborte, 1 Tubargravidität, 4 Interruptionen und eine Geburt, die nicht näher beschrieben ist.

31 mal setzten die Wehen spontan ein. In 26 Fällen geschah das zum errechneten Termin, in 3 Fällen wurde der Termin um einige Tage bis einen Monat überschritten (Fall 13, 14, 11).

Eine Geburt begann Mitte des 8. Monats (Fall 5), zwei in der 37. Woche (Fall 23, 3), letztere nach Anwendung von Schnupfpulver. Zwei Schwangerschaften wurden in der 37. Woche durch Kaiserschnitt (Fall 19) bzw. in der 38. Woche durch Blasensprengung (Fall 16) beendet.
Zwei Autoren machen keine Angaben über die Schwangerschaftsdauer (Fall 9, 12). (Siehe Tabelle 6 a)

In 7 Fällen bezeichnen die Autoren die Wehen der Frauen als normal oder gut (Fall 1, 2, 8, 9, 12, 22, 23), bei der Patientin von Dittmar/Penning (Fall 23) (14) waren sie so kräftig, daß die Geburt bei der 33-jährigen Erstgebärenden nur 4 Stunden dauerte.
Bei 11 der beschriebenen Geburten sind keine Angaben über die Stärke der Wehen vorhanden, was vermuten läßt, daß es sich um unkomplizierte Fälle gehandelt hat.
8 Geburten waren durch Wehenschwäche kompliziert (Fall 3, 7: 3 x, 14, 16, 18, 21).
Als Maßnahmen zur Verstärkung waren bei diesen Patientinnen notwendig:
Inhalation von HHL-Pulver (Fall 3), Injektionen von Pituitrin (Fall 7), Sprengung der Fruchtblase (Fall 14), Oxytocin

(Fall 16) und Glanduitrin (Fall 21).
In der Austreibungsperiode wurde 4 mal die Zange verwendet (Fall 2, 3, 6, 16), zweimal mußte die Geburt wegen räumlicher Disproportionalität durch eine Sektio beendet werden (Fall 11, 18).
Besonderer Erwähnung bedarf der von Maranon (45) beschriebene Fall:
Die Patientin hatte bei zwei Geburten einen totalen Wehenstillstand. Jedesmal wurde nach drei bzw. fünf Tagen ein totes Kind entfernt, bei der 3. Geburt gab man ihr vorsorglich fünf Injektionen Pituitrin, und sie gebar ohne Schwierigkeiten ein lebendes Kind.

B. 7. Zustand der Neugeborenen
(Siehe Tabelle 7)

Bei den 34 Geburten wurden 4 Kinder tot geboren. In zwei dieser Fälle war ein mehrtägiger Wehenstillstand vorausgegangen (Fall 7), in einem Fall wurde bei einem räumlichen Mißverhältnis von Becken und kindlichem Kopf die Sektio erst ausgeführt als das Kind schon tot war (Fall 11). Im 4. Fall wies das Kind bei der Autopsie ein starkes generalisiertes Ödem und ein Hirnödem auf.
Alle anderen Kinder waren gesund und entwickelten sich normal.
Geburtsgewicht: 17 Kinder hatten ein normales Geburtsgewicht zwischen 2650 g und 4082 g. Der Durchschnitt betrug 3337 g. Das Gewicht von 3 Kindern lag unter 2500 g (Fall 5, 10, 19). Von den übrigen Neugeborenen sind keine Gewichtsangaben vorhanden.
Mißbildungen waren bei keinem Kind erkennbar, lediglich im Fall 9 erschien der Kopf des Kindes auffallend groß, im übrigen hatte es als Schulkind petit-mal-Anfälle.

B. 8. Nachgeburtsperiode und Wochenbett
(Siehe Tabelle 8)

Die Nachgeburtsperiode wird im allgemeinen als normal bezeichnet. Der Blutverlust der Patientinnen war, soweit angegeben, gering. Die Uteruskontraktion war offenbar normal. Nur Artaud (2) und Gordon (24) berichten, daß sie vorsorglich HHL-Präparate (Fall 5) bzw. Ergometrin und Oxytocin (Fall 16) verabreicht haben, um eine Atonie des Uterus zu verhindern. Die Plazenta war bei der Patientin von Bloemers (Fall 19) (8), die eine schwere EPH-Gestose hatte, von zahlreichen Infarkten durchsetzt.
Der Wochenbettverlauf wird durchwegs als komplikationslos bezeichnet, auch bei den Patientinnen mit vorausgegangener Schnittentbindung. Lediglich in einem Fall bestand einige Tage eine Lochialstauung und eine Darmatonie, die beide konservativ behoben wurden (Fall 23).
In 11 Fällen sind Angaben über die Laktation vorhanden: Zweimal war sie normal, viermal reichte sie nicht länger als vier Wochen, eine Patientin hatte keine spontane Laktation und entleerte nach Oxytocin nur einige Tropfen Milch.
In 4 Fällen wurde die Laktation mit Östrogenen unterdrückt.

B. 9. Der Diabetes insipidus nach der Schwangerschaft
(Siehe Tabelle 9)

1. Patientinnen, bei denen der Diabetes insipidus während der Gravidität unverändert blieb (Fall 3, 7, 8, 10, 12, 13, 17, 20, 21, 23).
Bei 5 Patientinnen (Fall 8, 12, 13, 17, 23) sind die Trink- und Ausscheidungsmengen die gleichen wie vor und während der Schwangerschaft geblieben, 4 (Fall 7, 10, 20,

21) konnten einen deutlichen Rückgang verzeichnen.

2. Patientinnen, bei denen der Diabetes insipidus in der Schwangerschaft stärker wurde (Fall 4: 3 x, 5, 9: 4 x, 15, 14, 16, 17: 4 x, 18, 19, 22).
Mit zwei Ausnahmen ist der Diabetes insipidus wieder auf sein ursprüngliches Ausmaß zurückgegangen.
Im Fall 19, bei dem - wie schon erwähnt - bereits in der 32. Schwangerschaftswoche parallel zum Beginn einer EPH-Gestose die Polyurie rasch zurückging, und die Therapie abgesetzt werden konnte, blieb diese Besserung auch nach der Geburt bestehen. 2 1/2 Wochen war keine Therapie notwendig, dann nur noch mit 50 - 75 % der Dosis vor der Gravidität.
Ein ähnlicher Verlauf im Fall 22: Anstieg der Polyurie bis zum 8. Monat, dann Rückgang, nach der Geburt wieder rascher Anstieg, jedoch auf ein niedrigeres Niveau als vor der Gravidität.

3. Patientinnen, bei denen der Diabetes insipidus während der Schwangerschaft besser wurde (Fall 1, 6, 11, 2).

3 Patientinnen kehrten nach der Entbindung wieder zu ihren früheren Ausscheidungsmengen zurück. Bei einer Frau hielt die Besserung auch nach der Schwangerschaft an. Das Harnvolumen reduzierte sich von 9 - 11 l/Tag auf 4 - 5 l/Tag. Eine Therapie war nicht mehr erforderlich (Fall 11).

B. 10. Diskussion

B. 10. a. Risiken für die Mutter

Die Meinungen verschiedener Autoren über die Gefährlichkeit einer Schwangerschaft für die an Diabetes insipidus erkrankte Frau gehen weit auseinander.
Während Labhart (42) schreibt, daß diabetes-insipidus-kranke Frauen normal gebären, und Baron und Heimrath (3) die Krankheit für keine Bedrohung für Schwangere und Feten halten, meinen Dittmar und Penning (14), daß die Schwangerschaft immer eine Gefährdung für Mutter und Kind bedeute. Auch Molnar (48) hält die Prognose der Krankheit für ungünstig.

Als Ursache für die Entstehung bzw. Verstärkung eines bestehenden Diabetes insipidus während der Schwangerschaft können nach Fritzsch und Knappe (21) folgende Faktoren eine Rolle spielen:
"1. Zirkulationsstörungen im Gebiet der Hypophyse und des Hypothalamus, bedingt durch die Schwangerschaft (Beerninck, Mc Kay 1962 (5), Slawov 1965 (60)).
2. Funktionssteigerungen des Hypophysenvorderlappens in der Gravidität mit Überwiegen der die Diurese fördernden Funktion, mit der das neurohypophysäre System nicht Schritt halten kann (Nobili, 1953 (50)).
3. Kompression des Tractus supraopticohypophyseus infolge Vergrößerung der Hypophyse in der Gravidität (Sas, Szell 1963 (55)).
4. Steigerung des Vasopressinabbaus während der Gravidität."

Scheer und Mitarbeiter (56) glauben, daß die erhöhte Aktivität von Schilddrüse und Nebenniere in der Schwangerschaft ebenfalls zur Erhöhung der Urinausscheidung beiträgt.

Der vierte Punkt in den Ausführungen von Fritzsch und Knappe (21) stützt sich unter anderem auf Versuche von Hawker (25), Heller und Urban (26) und Dieckmann und Mitarbeitern (13), die zeigten, daß Plazenta und andere Gewebe in vitro Vasopressin zu inaktivieren vermögen, daß weiterhin Plasma von schwangeren Frauen, im Gegensatz zu dem nichtschwangerer Frauen bzw. von Männern, in vitro ebenfalls Vasopressin inaktiviert.
Verschiedene Faktoren weisen darauf hin, daß es sich um einen enzymatischen Prozeß handelt (letzter Absatz zitiert nach Elgin, Jessiman (15)).
Sas und Szell behaupten, daß diese Inaktivierung von Vasopressin nur beim sogenannten Schwangerschafts-diabetes-insipidus eine Rolle spielt, nicht dagegen in den Fällen, in denen der Diabetes insipidus auch außerhalb der Gravidität besteht.

Eine Verstärkung von Polyurie und Polydipsie ist bei den in dieser Arbeit zitierten Fällen in 17 von 32 Schwangerschaften aufgetreten. Der Zwang, ständig trinken zu müssen, und die Störung der Nachtruhe durch das häufige Urinieren kann für die Frauen zumal in der Gravidität eine erhebliche körperliche und psychische Belastung sein. Unmittelbare Schäden für die Gesundheit ergeben sich allein daraus nicht.

Die extreme Verschlechterung des Zustandes der Patientin von Hodik (Fall 9) (29) läßt an ein tumoröses Geschehen denken, worauf vor allem die Einengung des Gesichtsfeldes in der letzten Schwangerschaft hinweist. Die Harnmengen waren mit HHL-Schnupfpulver und Injektionen noch von 15 l auf 8 - 10 l pro Tag zu reduzieren. Die übrigen Beschwerden waren damit aber nicht zu beeinflussen. Ähnlich liegt der von Molnar (48) beschriebene Fall 15.

Sas und Szell (55) meinen, daß die bedrohliche Verschlechterung des Zustandes der Patientinnen von Hodik und Molnár darauf beruht, daß die Krankheit in diesen Fällen eine wohlumgrenzte anatomische Ursache hatte (Trauma, Tumor, postinfektiöse Zustände etc.). Dementsprechend machen sie die Prognose des Diabetes insipidus in der Schwangerschaft von der Ursache der Krankheit abhängig.

In allen übrigen Fällen von Verschlechterung der Grundkrankheit in der Gravidität - 12 der 17 Schwangerschaften - waren zwar die Harnmengen teilweise stark erhöht, sie führten jedoch zu keinen bedrohlichen Sekundärsymptomen.

Kaum Erklärungsversuche findet man für das Phänomen, daß der Diabetes insipidus von der Gravidität unbeeinflußt bleibt oder sogar besser wird. Erstaunlich ist, daß in den Fällen von Bloemers (8) und Gordon/Bradford (24) die Besserung genau zu dem Zeitpunkt eintrat, als eine EPH-Gestose begann. Ein ursächlicher Zusammenhang ist damit nicht erwiesen, zumal bei einer dritten Patientin (Carfagno und Mitarbeiter (10, II)) kein Zusammenhang zwischen EPH-Gestose und Diabetes insipidus erkennbar war. Bloemers (8) stellt die Theorie auf, daß die Plazentarinsuffizienz, die die EPH-Gestose wahrscheinlich verursacht, auch zu einer verminderten Bildung jenes Enzyms durch die Plazenta führt, das man für die Vasopressininaktivierung verantwortlich macht.

Eines ist sicher, daß die gegenseitige Beeinflussung von Diabetes insipidus und Schwangerschaft eine multifaktorielles Geschehen ist. Das Risiko für die einzelne Frau ist schwer abzuschätzen, die Chance für einen günstigen Verlauf ist jedoch nicht gering.
Baron und Heimrath (3) schreiben, daß die Wasserharnruhr lediglich eine zusätzliche Belastung für den Organismus der

Schwangeren ist, von manchen Kranken psychisch schlecht vertragen wird, an sich aber keine Gefährdung der Gesundheit der Schwangeren bringt.
Die Befürchtungen, daß die Schwangerschaft der Verlauf des Diabetes insipidus negativ beeinflußt, können nicht bestätigt werden. Von den 23 Patientinnen konnten 7 einen Rückgang der Erkrankung nach der Gravidität verzeichnen, und zwar unabhängig davon, wie sich die Krankheit während der Gravidität verhalten hatte. Bei allen anderen Patientinnen war der Diabetes insipidus wieder genauso wie vor der Schwangerschaft.
Erstaunlich ist, daß bei der Patientin von Hodik (29), bei der die Grundkrankheit in den vier Schwangerschaften solche Ausmaße annahm, daß dreimal eine Interruptio durchgeführt wurde, zwischen den Graviditäten die Krankheit immer wieder auf ihr ursprüngliches Maß zurückkehrte.
Eine dauerhafte Verschlechterung nach der Gravidität wird in keinem Fall berichtet.

B. 10. b. Risiken für das Kind

Gefahr für das Kind droht einerseits von einer frühzeitig einsetzenden Wehentätigkeit ausgelöst durch die Therapie, andererseits von einer primären Wehenschwäche.
Zwar waren 8 von 32 Schwangerschaften durch zum Teil erhebliche Wehenschwäche bis zum Wehenstillstand kompliziert, zwei Kinder sind dadurch in utero gestorben (Fall 7), doch ist diese Wehenschwäche durch Oxytocin gut zu beeinflussen. Mit Ausnahme der zwei genannten Fälle war es immer möglich, durch Oxytocin oder verschiedene HHL-Präparate die Geburt rasch zu beenden. Im Fall der beiden Totgeburten war es der Patientin durch äußere Umstände nicht möglich gewesen die

Medikamente zu erhalten. Nur eine dieser 8 Geburten ist wegen engen Beckens und träger Wehen durch eine Sectio beendet worden.

Schwieriger ist das Problem der vorzeitigen Uteruskontraktionen und Geburtsauslösung durch die Therapie zu beurteilen. Greene und Gibson (23) messen dem große Bedeutung bei; in den hier behandelten Fällen sind bei nur drei Patientinnen diese Nebenwirkungen aufgetreten. Interessant ist, daß alle drei Frauen HHL-Extrakte erhalten hatten. Blotner und Kunkel (9) haben bei ihrer Patientin Versuche mit verschiedenen Therapieformen angestellt und dabei festgestellt, daß Vasopressin alleine keine Kontraktionen des Uterus auslöste, im Gegensatz zu den HHL-Extrakten. Sie führten das darauf zurück, daß die Vasopressinpräparate im Gegensatz zu den HHL-Extrakten nicht mit Oxytocinbeimengungen verunreinigt sind.
Trotz dieser Schwierigkeiten ist aber nur eines der drei Kinder dieser Mütter zu früh geboren worden (37. Woche); es hatte bereits ein Gewicht von 3260 g (Fall 3).
Dem Versuch, dieses Risiko durch eine Reduktion der Dosis zu senken, wurden durch das sofortige Ansteigen der Polyurie Grenzen gesetzt.
Echte Frühgeburten mit einem Geburtsgewicht unter 2500 g sind nur dreimal eingetreten (Fall 5, 10, 19), wobei nur die Patientin im Fall 10 unter spezifischer Therapie stand, der Autor jedoch keine Beziehung zur Therapie sieht.

Die Kinder wiesen keinerlei Mißbildungen auf, lediglich im Fall von Hodik (29) lassen der große Kopf des Neugeborenen und die Petit-mal-Anfälle des Kindes als Schulkind einen gewissen Zusammenhang mit der Krankheit der Mutter vermuten. Ob das generalisierte Ödem und Hirnödem bei dem toten Kind

im Fall Carfagno etwas mit dem Diabetes insipidus der Mutter zu tun hatte läßt sich nicht sagen, zumal die Patientin zur Zeit der Geburt an einer EPH-Gestose gelitten hatte.

Die Abort- und Fehlgeburtenrate von 4 auf 40 ausgetragene Graviditäten entspricht 10 % und damit genau der Abortrate in normalen Schwangerschaften, die allgemein mit 10 % der Geburtenrate angegeben wird (30).

B. 10. c. Indikation zur Interruptio

Ein Diabetes insipidus ist nach den vorliegenden Erfahrungen in der Literatur keine Indikation zur Interruptio. Die Prognose für Mutter und Kind ist bei Ausschöpfung aller therapeutischen Möglichkeiten gut.
Es gilt 1. die Krankheitssymptome der Mutter gut unter Kontrolle zu halten, um eine körperliche und seelische Überlastung zu vermeiden, 2. die Therapie sorgfältig zu dosieren, damit die Auslösung einer Frühgeburt nicht riskiert wird. Es hat sich in den vorliegenden Fällen gezeigt, daß die befürchteten Komplikationen nur in geringer Zahl tatsächlich eintrafen, und Mutter und Kind Schwangerschaft und Geburt meist gesund überstanden.
Eine Interruptio kommt in Frage, wenn sich der Zustand der Schwangeren wie im Fall Hodik (29) so verschlechtert, daß sowohl die subjektiven Beschwerden als auch die objektiven Symptome durch konservative Maßnahmen nicht mehr zu bessern sind.

Manifestationsalter des Diabetes insip.	Zeitpunkt der Diagnosestellung	Fall-Nr. (Autor, Fall)
frühes Kindesalter	mit 28 J.	1 (3, I)
13 Jahre	1. mit 13 J. 2. mit 21 J.	2 (47)
33 Jahre	bei Beginn der Erkrank.	3 (67)
7 Jahre	bei Beginn der Erkrank.	4 (20)
16 Jahre	bei Beginn der Erkrank.	5 (2)
26 Jahre	3 Monate später	6 (66)
17 Jahre	bei Beginn der Erkrank.	7 (45)
29 Jahre	3 Monate später	8 (63)
20 Jahre	bei Beginn der Erkrank.	9 (29)
21 Jahre	5 Monate später	10 (21)
29 Jahre	bei Beginn der Erkrank.	11 (11)
28 Jahre	mit 30 Jahren	12 (60)
32 Jahre	bei Beginn der Erkrank.	13 (68, I)
28 Jahre	4 Monate später	14 (68, II)
27 Jahren	mit 32 Jahren	15 (48)
16 Jahren	8 Monate später	16 (24)
13 J. (Menarche)	mit 20 Jahren	17 (56)
frühe Kindheit	mit 22 Jahren	18 (18)
frühe Kindheit	mit 3 Jahren	19 (8)
3 Monaten	mit 15 Jahren	20 (10, II)
Kindheit	mit 21 Jahren	21 (65)
19 Jahren	mit 20 Jahren	22 (9)
23 Jahren	bei Beginn der Erkrank.	23 (14)

Tabelle 1: Manifestationsalter der Erkrankung u. Zeitpunkt der Diagnosestellung

Ausscheidung + / Trinkmenge +	Spezifisches Gewicht	Carter-Robbins-Test Ausscheidung	Spez. Gewicht	Fall-Nr. (Autor, Fall)
15 - 20 l	"niedrig"	-++	-	1 (3, I)
-	1001-1003	wird deutlich geringer		2 (47)
	1002	-	-	3 (67)
6 - 9 l	-	-	-	4 (20)
16 - 20 l	-	-	-	5 (2)
20 l	1002	-	-	6 (66)
9,5 l	1002	-	-	7 (45)
durchschn. 10,5 l	1000,5-1005	-	-	8 (63)
24 l	-	-	-	9 (29)
10 - 12 l	-	orale Kochsalzbelastung in der Schwangerschaft: (1 l 1 %ige NaCl-Lösung) 1350 ml	1002	10 (21)
9 - 11 l	1002	-	-	11 (11)
bis 16 l	1000	nimmt langsam ab	1000	12 (60)
9 l	-	Test zweimal positiv		13 (68, I)
7 l	-	- positiv -		14 (68, II)
10 - 12 l	1002	-	-	15 (48)
-	1001	Fehlen der Antidiurese		16 (24)
11 - 17 l	-	- positiv -		17 (56)
8 - 9 l	1002-1005	steigt leicht an	-	18 (18)
3 - 4 l	1003-1006	-	-	19 (8)
8 - 17,5 l	1000-1003	steigt stark an	-	20 (10, II)
8 - 10 l	1002	keine Vermind.	keine Erhöh.	21 (65)
10 - 12 l	-	-	-	22 (9)
16 l	-	-	-	23 (14)

+ = pro 24 h

Tabelle 2: Sicherung der Diagnose - Teil 1

Durstversuch Ausscheidung	Spez.Gew.	Symptome	Pitressin-Test Ausscheidung	Spez.Gew.	Röntgen	Augenbefund	Fall-Nr. (Autor, Fall)
-	-	-	-	-	Verkalk. d. Zirbeldrüse u. d. Dura an d. Sella	o.B.	1 (3, I)
bleibt gleich	-	Gewichtsverlust: 4,5 kg in 36 Std.	Dauerbehandlung mit P. "gute Kontrolle" der Symptome		Schädel o.B.	o.B.	2 (47)
-	-	-	Behandlung mit "Disipidin" erfolgreich		Schädel o.B. Hilusversch.	-	3 (67)
-	-	-	-	-	o.B.	-	4 (20)
-	-	-	Behandlung mit HHL: 2 1/24 h		-	o.B.	5 (2)
-	-	-	Behandlung mit Pitressin erfolgreich		Sella o.B.	-	6 (66)
-	-	-	sinkt kurzfristig; unerträgl. Nebenwirkungen: Benommenheit		Sella o.B.	nasale u. temporale Gesichtsfeldeinschränk.	7 (45)
-	-	-	HHL-Schnupfpulver hat gute Wirkung	-	-	-	8 (63)
-	-	Übelkeit Benommenheit	HHL-Schnupfpulver: 12 1/24 h	-	-	-	9 (29)
-	-	-	Hypostin-Schnupfp.: Reduktion		Sella o.B.	o.B.	10 (21)
-	-	-	Subcut. Pituitrin: Reduktion		Sella o.B.	-	11 (11)
nimmt ab	1001	-	nimmt ab	1004	Sella o.B.	Enophthalmus, bilat.	12 (60)
-	-	-	Vasopressintherapie erfolgreich	-	Schädel o.B.	-	13 (68, I)
-	-	-	nimmt ab	-	-	-	14 (68, II)
2500 ml/5 h	1000-1002	-	Pituitrin-Schnupfp.: leichte Besserung		-	-	15 (48)
-	-	-	-	1014	-	-	16 (24)
-	-	-	2 U Vasopressin: 4 ml/min	-	Schädel o.B.	-	17 (56)
-	keine Erhöhung	-	-	-	Sella o.B.	-	18 (18)
-	-	-	nimmt ab	-	Sella klein	-	19 (8)
-	-	-	3,0-6,5 1/24 h	-	o.B.	-	20 (10, II)
-	-	-	0,5 1/24 h	-	-	-	21 (65)
-	-	-	Therapie mit Pitr.: 3 1/24 h	-	Schädel o.B.	-	22 (9)
-	-	-	Therapie mit HHL-Extrakt erfolgreich		-	-	23 (14)

Tabelle 2: Sicherung der Diagnose - Teil 2

Therapie	Besonderheiten	Fall-Nr. (Autor, Fall)
keine Therapie	-	1 (3, I)
Vasopressin 2 x 25 mg/24 h	Pat. unterbrach eigenmächtig die Therapie für ein Jahr. Symptome traten erst am Ende dieses Jahres wieder auf.	2 (47)
Pitressin s. c. 3 x 10 U/24 h später 0,1 g Disipidin/ 24 h, enthält 300 U Antidiuret. Faktor/g	-	3 (67)
keine Therapie	-	4 (20)
s. c. Injektionen von HHL-Extrakten keine Dosisangabe		5 (2)
Pitressintannat in Öl 1,0 cc/12 h	-	6 (66)
Pituitrininjektionen tägl. Injekt. von "Ovarin" u. Atropin	Pat. verträgt das Pituitrin nicht (Benommenheit, Schwäche). Nach 10 Inj. Abbruch der Therapie	7 (45)
5 Jahre ohne Ther.	Verschlechterung des D. i. (20 l Urin/ 24 h)	
danach: wöchentl. Injektion eines neuen HHL-Präparates	nach der 4. Injektion muß die Therapie wieder abgebrochen werden, wie oben	

Tabelle 3: Therapie vor der Schwangerschaft

Therapie	Besonderheiten	Fall-Nr. (Autor, Fall)
HHL-Schnupfpulver 4 - 5 x/24 h	-	8 (63)
Injektionen von HHL-extrakt, Progynon, Proluton später HHL-Schnupfpulver	-	9 (29)
Hypostinschnupfpulver	-	10 (21)
Pituitrin-Injekt. 1 cc/3-4 h	-	11 (11)
keine Therapie	-	12 (60)
1 cc (5 U) Vasopressintannat in Öl jeden 2. Tag	-	13 (68, I)
Keine Therapie	-	14 (68, II)
zuerst Injektionsbehandlung (keine näheren Angaben), dann Hypophysentransplantation	-	15 (40)
Vasopressintannat in Öl 5 U/48 h	-	16 (24)
HHL-Pulver seit dem 20. Lj.	nach 3 Jahren Therapie abgebrochen wegen Reizung der Nasenschleimhaut	17 (56)
3 Jahre keine Th.		
ab 26. L. J. Pitressintannat in Öl 5 U/4-5 Tage gegen Ende des Zyklus höhere Dosis		

Tabelle 3: Therapie vor der Schwangerschaft - Fortsetzung

Therapie	Besonderheiten	Fall-Nr. (Autor, Fall)
keine Therapie	-	18 (18)
seit 10. L.J. 3 x tägl. Pituitrinpulver	-	19 (8)
in der Klinik: Pitressintannat in Öl 2 cc/24 h zuhause: HHL-Pulver	HHL-Pulver muß wegen allergischer Reaktion abgesetzt werden	20 (10, II)
HHL-Tabletten ohne Wirkung		
Implantationen von Kalbshypophyse (insgesamt 10 x, auch während der Schwangerschaft)	Wirkung hielt immer nur 2 Wochen an	21 (65)
2 Jahre lang: HHL-Pulver 5-6 x/24 h später: 1 ccm HHL-Extrakt i.m. 3 - 4 x/24 h	-	22 (9)
HHL-Extrakt endonasal später als Injektion 6 - 7 Dosen/24 h	-	23 (14)

Tabelle 3: Therapie vor der Schwangerschaft - Fortsetzung

Menarche	Regeltypus	Schwangerschaften (im Alter von)	davon Aborte, Totgeburten etc.	Fall-Nr. (Autor, Fall)
mit 10 J.	28 / 5 regelmäßig ohne Therapie	3: (-) x (28 J.) x (30 J.) x	1 Abort, Mens II	1 (3, I)
-	-	1: (22 J.) x	-	2 (47)
-	Amenorrhoe mit Beginn der Erkrank. nach Abrasio: Oligomenorrhoe	8: (-) 8 S. (33 J.) x	1 Fehlgeburt vor Erkrankungsbeginn	3 (67)
mit 16 J.	28-30 / 5-6 regelmäßig keine Therapie	3: (-) x (-) x (-) x	-	4 (20)
mit 16 J.	ab 18. LJ regelmäßig / 3-4 unabhängig von der Therapie	1: (25 J.) x	-	5 (2)
-	-	1: (27 J.) x	-	6 (66)
mit 15 J.	Oligomenorrhoe nach der 1. Grav. regelmäßig aber schwach ohne Therapie	4: (29 J.) x (30 J.) x (31 J.) x (32 J.) x	Abort, Mens III Totgeburt	7 (45)
-	Oligomenorrhoe mit Beginn der Erkrankung	8: (-) 8. S. (30 J.) x	-	8 (63)
mit 12 J.	Amenorrhoe mit Beginn der Erkrank. unter Therapie wieder Menstruationen	4: (21 J.) x (25 J.) x (30 J.) x (35 J.) x	Interruptio (Frühgrav.) Interruptio (Mens II) Interruptio (Mens III)	9 (29)
mit 14 J.	Amenorrhoe mit Beginn der Erkrank. Therapie mit Klimovan: norm. Zyklus	1: (24 J.) x	-	10 (21)
mit 12 J.	Oligomenorrhoe, sehr schwache Blutg. Besserung unter Therapie des D. i.	1: (30 J.) x	-	11 (11)
-	-	6: (-) 6. S. (30 J.) x	2 Aborte vor Beginn des Diabetes insipidus	12 (60)
-	unter Therapie des D. i. normaler Zyklus	5: (-) 5. S. (34 J.) x	-	13 (68, I)
-	-	4: (-) 4. S. (29 J.) x	-	14 (68, II)
mit 12 J.	28 / 4-5 regelmäßig unter unregelm. Therapie	2: (24 J.) (32 J.) x	Interruptio (Mens III)	15 (48)
-	Amenorrhoe mit Beginn der Erkrank. Therapie: Oligom.	1: (30 J.) x	-	16 (24)
mit 13 J.	28, regelmäßig unter Therapie	10: Bericht über 6 Schwangersch. (26 - 33 J.) 10 x	1 Spontanabort	17 (56)
-	-	1: (22 J.) x	-	18 (18)
-	-	1: (30 J.) x	-	19 (8)
mit 15 J.	normaler, regelmäßiger Zyklus unabhängig von d. Therapie	1: (16 J.) x	Totgeburt	20 (10, II)
mit 18 J.	2 - 3 Mo.	1: (21 J.) x	-	21 (65)
-	normal	1: (28 J.) x	-	22 (9)
mit 12 J.	30 - 35 / 3-4	3: (30 J.) x (31 J.) x (32 J.) x	Abort Mens II-III Tubargravidität	23 (14)

x = Schwangerschaften während der Erkrankung an Diabetes insipidus

Tabelle 4: Zyklus und Fertilität

Ausscheidung	Therapie	Erfolg	Besonderheiten	Fall-Nr. (Autor, Fall)
20 l/24 h	ab 7. Mo. D-1-H Kur 3 x tgl. 0,1	Diureseverminderung 7-12 l/Tg	unruhiger Schlaf Appetitlosigk. Nervosität	1 (3, I)
-	wie vor der Gravidität		3 Wo. vor der Entbindung ca. 2 h nach Anwendg. von Disipidin starke Uteruskontraktionen	3 (67)
3-fache Menge wie vor der Schw.	-	-	-	4 (20) 1. Schw.
2. und 3. Schwangerschaft verliefen wie die erste				2. u. 3. Schw.
-	Vasopressintannat 25 mg/24 h	-	-	2 (47)
immer stärkere Polyurie	Beruhigungsmittel	subj. Besserung	-	5 (2)
-	Pitressintannat wird immer mehr reduziert, ab 6. Mo. keine Therapie	-	-	6 (66)
keine Änderung in der Schwangersch.	-	-	-	7 (45) 1. Schw.
2., 3. und 4. Schwangerschaft scheinen wie die erste verlaufen zu sein, keine genauen Angaben				2., 3., 4. Schw.
-	gleichbleibend	wie vor der Grav. letzte 6 Wo. stärkerer Erfolg	ab 37. Wo. nach Anwendung des HHL-Pulvers unregelmäßige Uteruskontraktionen	8 (63)
Trinkmenge nimmt kontinuierlich zu schlechter Allgemeinzustand	keine	-	-	9 (29) 1. Schw.
dauernde Verschlechterung der Symptome	Interruptio	-	-	2. Schw.
Mens II 14 l/24 h schlechter Allgemeinzustand	HHL-Injektionen Schnupfpulver Interruptio	8-10 l/24 h, trotz Therapie Demineralisationserscheinungen	-	3. Schw.
15 l/24 h schlechter Allgemeinzustand Mens III 32 l/24 h konzentrische Gesichtsfeldeinschränkung li Nystagmus	HHL-Pulver Interruptio	Harnmenge 8 l/24 h andere Beschwerden nicht beeinflußbar	-	4. Schw.
gleichbleibend wie vor der Grav.	gleichbleibend	-	-	10 (21)
-	gleiche Therapie wie vor der Grav.	-	im 8. Mo. nach Pituitrininjektion Hydrorrhoea gravidarum	11 (11)
wie vor der Grav.	-	-	-	12 (60)
-	gleiche Dosis Vasopressin wie vor der Grav.	gleichbleibend	-	13 (58, I)
-	Vasopressintannat in Öl 3 Mo.: 0,5 cc/7-8 Tg. ab 6. Mo.: 0,5 cc/2 Tg.	Harnmenge bleibt bei 5-7 l/24 h	-	14 (68, II)
ab 3. Mo. Steigerung auf 8-9 dann 10-12 l/24 h schlechter Allgemeinzustand	HHL-Extrakt HHL-Pulver Interruptio (wegen Mangel an HHL-Schnupfpulver)	kein Erf. besserer Erfolg	-	15 (48)
	32.-37. Woche Vasopressin 5 IU/15 h ab 37. Woche reduzierter Bedarf	gleichbleibende Ausscheidung	ab 37. Woche mäßige EPH-Gestose	16 (24)
-	Vasopressin 5 U/24 h	-	-	17 (56) 1952 u. 1956
-	geringerer Bedarf an V. als oben	-	-	1953
-	keine Änderung	-	-	1954
	im 7. Monat: 5 U Vasopressin/6 h	trotz Ther.: Ausscheidg. 14 l/24 h	-	1957
10-12 l/24 h	2 Wochen vor der Entbindg. HHL-Pulver	Ausscheidung 7-9 l/24 h	-	18 (18)
-	4 x tgl. Pituitrin	-	32. Woche EPH-Gestose	19 (8)
9-16 l/24 h	keine später: Vasopressin 2 cc/24 h	keine Kontrolle der Polyurie		20 (10, II)
8-10 l/24 h spez. Gew.: 1002	-	-	-	21 (65)
Anstieg auf 13-15 l/24 h bis zum 7. Mo.	HHL-Extrakt geringe Dosen	-	Uteruskontraktionen	22 (9)
im 8. Monat: Rückgang bis 3 l/24 h	-	-	-	
-	HHL-Extrakt 6-7 Injekt./24 h	-	-	23 (14)

Tabelle 5: Flüssigkeitsumsatz und Therapie während der Schwangerschaft

Termin	spontan/eingeleitet	Fall-Nr. (Autor Fall)
termingerecht	spontan	1 (3, I)
termingerecht	spontan	2 (47)
37. Woche	nach Disipidinpulver	3 (67)
alle 3 Schwangerschaften termingerecht	spontan	4 (20)
7,5 Monate	spontan	5 (2)
40. Woche	spontan	6 (66)
1., 3., 4. Schwangerschaft termingerecht	spontan	7 (45)
termingerecht	spontan	8 (63)
-	spontan	9 (29)
termingerecht	spontan	10 (21)
1 Mo. nach dem errechneten T.	spontan	11 (11)
-	spontan	12 (60)
9 Tage nach dem errechneten T.	spontan	13 (68, I)
14 Tage nach dem errechneten T.	spontan	14 (68, II)
38. Woche	Einleitung durch Blasensprengung und Oxytocin	16 (24)
9 Schwangerschaften termingerecht	spontan	17 (56)
termingerecht	spontan	18 (18)
37. Woche	primäre Sektio	19 (8)
termingerecht	spontan	20 (10, II)
termingerecht	spontan	21 (65)
termingerecht	spontan	22 (9)
37. Woche	spontan	23 (14)

Tabelle 6 a: Geburt

Zeitpunkt und Therapie	Gegenmaßnahmen	Fall-Nr. (Autor, Fall)
ab 34. Woche starke Kontraktionen 2 Std. lang nach Applikation von Schnupfpulver	zeitweises Absetzen der Therapie Polyurie steigt	3 (67)
37. Woche Geburtsbeginn nach HHL-Pulver		
ab 37. Woche unregelmäßige Kontraktionen nach HHL-Pulver, zum Termin hin immer deutlicher	keine	8 (63)
nach HHL-Extrakt Kontraktionen	sehr niedrige Dosierung des HHL-Extraktes Pitressin verursachte keine Kontraktionen	22 (9)

Tabelle 6 b: Vorzeitige Wehentätigkeit durch die Therapie

Eröffnungsperiode - Wehen			Austreibungsperiode	Kind	Fall-Nr.
Qualität	Frequenz	Dauer			(Autor, Fall)
normal	normal	normal	normal	3700 g reif, gesund	1 (3, I)
normal	normal	9 Std. insgesamt	Episiotomie, tiefe Zange	gesund 3459 g	2 (47)
schwach	-	10 Std.	nach innerer Wendung auf die Beine Steißgeburt, nachfolgender Kopf mit der Zange Dauer 1 Stunde	3266 g	3 (67)
stark	alle 3 min, regelmäßig	6 Std.			
schwach	10-15 min Abstand	3 Std.			
-	-	9 Std.	-	3190 g, 51 cm gesund	4 (20) 1. Schw.
-	-	7 Std.	-	3475 g, 50 cm gesund	2. Schw.
	3. Schwangerschaft verlief ebenso				3. Schw.
-	-	4 Std. insgesamt	-	1300 g lebend, 2. Tg.: Sklerem der oberen Extr. später gesund	5 (2)
-	-	-	Episiotomie, tiefe Zange	3515 g gesund	6 (66)
-	-	mehrfacher Beginn dann Wehenstillstand	nach 5 Tagen ohne Wehen, Entbindung	tot	7 (45) 1. Schw.
schwach	-	-	normale Entbindung	reif, gesund	3. Schw.
-	-	kurz nach Beginn, Wehenstillstand	keine Wehen, Kind wird nach 3 Tagen entfernt	tot	4. Schw.
normal	normal	8 Std. insgesamt	spontane Entbindung ohne Hilfsmittel	3510 g, gesund	8 (63)
normal	normal	-	-	3750 g gesund, auffallend großer Kopf	9 (29)
-	-	12 Std. insgesamt	Spontangeburt aus 1. HHL	2350 g 48 cm	10 (21)
-	-	17 Std. insgesamt	weger räumlicher Disproportion Sektio	4082 g, tot äußerlich normal	11 (11)
gute Wehen		8 Std. insgesamt	spontane Austreibg. 3000 ml Fruchtwasser	2700 g, 47 cm gesund	12 (60)
-	-	2-3 Std.	spontane Geburt	2755 g	13 (68, I)
hyperton	unregelmäßig	19 Std.	Austreibung ohne Schwierigkeiten	reif	14 (68, II)
keine		6 Std.			
schwach	8-10 min	7 Std.			
stark	5 min	1 Std.			
keine	-	5 Std.	Wehen bei der Austreibung schwächer	3300 g gesund	16 (24)
normal	-	7 Std.	Entbindung mit der Zange		
träge, kurz	-	5 Std.	Sektio, wegen räuml. Disproportionen und Grundkrankheit	2650 g, reif lebend	18 (18)
-	-	-	-	9 der 10 Kinder lebend	17 (56)
-	-	-	Sektio in der 37. Woche	1760 g asphyktisch	19 (8)
-	-	-	spontane Entbindung	3630 g, tot generalisiertes Ödem, Hirnödem	20 (10, II)
mittelstark bis schwach	-	8 Std. insgesamt	-	2700 g, gesund	21 (65)
normal	-	-	-	3742 g, 55 cm gesund	22 (9)
gut	regelmäßig	3,5 Std.	spontan, ohne Komplikationen Dauer 20 min	3320 g, 50 cm gesund	23 (14)

Tabelle 7: Wehentätigkeit und Geburt, Zustand der Kinder

Plazenta	Uterus-kontraktion	Blutverlust	Laktation	Wochenbett	Fall-Nr. (Autor, Fall)
normal	normal	normal	-	normal	1 (3, I)
normal	-	-	-	komplikations-los	2 (47)
-	-	weniger als 0,5 l	mit Stilboestrol unterdrückt	rasche Erholung	3 (67)
normal	normal	-	normal	normal	4 (20) 1., 2., 3. Schw.
normal	-	-	künstl. Ablaktation nach 8 Tagen	normal	5 (2)
-	-	-	-	normal	6 (66)
-	-	-	nur vier Wochen ausreichend	-	9 (29)
normal	normal	normal	normal	normal	10 (21)
normal	normal	normal	-	normal	11 (11)
-	-	200 ml	-	-	12 (60)
-	gut	-	keine spontane Laktation mit Oxytocin einmalige Entleerung	-	13 (68, I)
-	gut	minimal	nur 4 Wochen ausreichend	-	14 (68, II)
-	gut	60 ml	künstl. Ablaktation trotz hoher Dosen Östrogen nicht gelungen	-	16 (24)
-	-	-	-	ungestört	18 (18)
viele Infarkte	-	-	Ablaktation mit Östrog.	postoperat. Verlauf gut	19 (8)
-	-	-	-	normal	20 (10, II)
-	-	-	14 Tage	-	21 (65)
Infarktbezirke fibrinoide Degeneration der Dezidua	-	-	31 Tage	normal	22 (9)
keine Besonderheiten	einige Tage Lochialstauung	-	-	-	23 (14)

Tabelle 8: Nachgeburtsperiode und Wochenbett

	Fall-Nr. (Autor, Fall)
Zustand wie vor der Schwangerschaft	1 (3, I)
Therapie wie vor der Schwangerschaft 2 x 25 mg Vasopressin/24 h	2 (47)
innerhalb von 5-6 Tagen Zustand wie vor der Schwangerschaft, bei allen 3 Graviditäten	4 (20)
Therapie wie vor der Schwangerschaft mit dem gleichen Erfolg	5 (2)
48 Std. nach der Entbindung Wiederbeginn der Polyurie, die gleiche Therapie wie vor der Schwangerschaft notwendig	6 (66)
nach der ersten Schwangerschaft geht die Polyurie innerhalb von 2 Jahren auf 7 1/24 h zurück, keine Angaben über die späteren Grav.	7 (45)
Zustand wie vor der Schwangerschaft, gleiche Therapie	8 (63)
1. Grav. unter Therapie Harnmengen wieder bei 8-9 1/24 h 2. Grav.: Pat. verträgt HHL-Injektionen nicht mehr, unregelmäßige Anwendung von HHL-Pulver Ausscheidung 7 - 9 1/24 h 3. Grav.: Geringere Wirkung des HHL-Pulvers keine Therapie mehr, Verschlechterung 4. Grav.: Ohne Therapie Ausscheidung 8-9 1/24 h	9 (29)
6 Monate post partum: Diurese ohne Therapie 3 - 4 1/24 h, mit Therapie 2,6 1/24 h	10 (21)
tägl. Ausscheidung ohne Therapie 4,5 - 5 l	11 (11)

Tabelle 9: Der Diabetes insipidus nach der Schwangerschaft

	Fall-Nr. (Autor, Fall)
Zustand wie vor der Gravidität	12 (60)
1. bis 6. Tag post partum verstärkte Polyurie dann wie vor der Schwangerschaft	13 (68, I)
innerhalb von 10 Tagen Rückgang des Vasopressinbedarfs auf das Niveau des Schwangerschaftsbeginns	14 (68, II)
in den ersten 5 Tagen post partum Abfall des Vasopressinbedarfs auf 5 I.U./ 72 Std., dann Rückkehr zum Stand wie vor der Grav. 5 I.U./48 h.	16 (24)
während jeder Laktationsperiode geringerer Bedarf an Vasopressin, 1956 20 Tage post partum keine Therapie notwendig	17 (56)
nach der Schwangerschaft Flüssigkeitsumsatz wieder 8 - 9 l/24 h	18 (18)
2,5 Wochen nach der Geburt Wiederbeginn der Therapie, geringere Dosen als vor der Grav. 2 x tägl. HHL-Schnupfpulver	19 (8)
Trinkmenge 8 - 12 l/24 h, unregelmäßige Vasopressininjektionen	20 (10, II)
nach der Geburt verminderter Flüssigkeitsumsatz bei der Entlassung 6 l/24 h Ausscheidung	21 (65)
Ausscheidung 8 l/24 h	22 (9)
Diabetes insipidus unverändert, Therapie gleich	23 (14)

Tabelle 9: Fortsetzung

III. Zusammenfassung

A. Schwangerschaften bei Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens

Ausgewertet wurden die Berichte über 40 Frauen mit Erkrankungen der Adenohypophyse; 22 hatten eine postpartale HVL-Insuffizienz, 4 Frauen wurden während der Gravidität hypophysektomiert, 5 hatten eine Akromegalie und 9 wurden nach vorausgegangener Hypophysenoperation gravide.

Von den 22 Patientinnen mit Sheehan'scher Erkrankung wurden nur 3 mit Hormonen der Schilddrüse und der Nebennierenrinde substituiert. Aus 40 Schwangerschaften errechnete sich eine Abortrate von 15 %.
Der Krankheitsverlauf in der Gravidität ist von 15 Frauen beschrieben; bei 12 besserten sich die Symptome der Erkrankung, bei 2 Frauen verschlechterte sich der Zustand und in einem Fall war kein Einfluß erkennbar. Komplikationen bei der Geburt waren mangelhafte Plazentalösung und große Blutverluste mit Schock. Vier Frauen verstarben dabei, eine unter akutem Versagen der Nebennierenrinde. Nur 14 Geburten verliefen normal. Die Neugeborenen waren gesund und ohne Mißbildungen, 2 waren Frühgeburten.

Die Hypophysektomie während der Gravidität hatte bei entsprechender Hormonsubstitution (NNR- und Schilddrüsenhormone) keinen Einfluß auf die Entwicklung des Kindes. Unter erhöhten Steroiddosen war auch die Entbindung komplikationslos. In keinem der 4 Fälle war zur Unterstützung der Wehen Oxytocin notwendig. Eine Patientin verstarb einen Monat nach der Entbindung; ein Zusammenhang mit der Hypophysektomie war jedoch nicht erkennbar.

Die 5 Patientinnen mit Akromegalie waren 7 mal schwanger; bei einer Patientin hatte sich die Akromegalie in ihrer ersten Gravidität manifestiert. Bei 2 Frauen war die Akromegalie in der Gravidität progredient. Bei einer Patientin wurde nach der letzten Entbindung die Operation des Hypophysentumors notwendig. Die Geburten waren durch kräftige Wehentätigkeit gekennzeichnet.
Eines der Neugeborenen hatte verschiedene Anomalien, bei denen ein Zusammenhang mit der Erkrankung der Mutter nicht auszuschließen ist.

Insgesamt 11 Schwangerschaften sind bei den 9 hypophysenoperierten Frauen beschrieben, wovon 6 völlig normal verliefen. Die Frauen waren durchschnittlich 31,3 Jahre alt. Die Konzeption war in 3 Fällen nach künstlicher Stimulierung der Ovulation erfolgt, diese 3 Patientinnen standen unter Dauersubstitutionstherapie mit NNR- und Schilddrüsenhormonen. Eine Patientin erlitt in der Gravidität ein Tumorrezidiv, das zur Operation zwang, in einem Fall starb die Frucht in der 28. Schwangerschaftswoche ab, wobei jedoch ein Zusammenhang mit der Grundkrankheit nicht zu beweisen war. Die Neugeborenen waren gesund und ohne erkennbare Mißbildungen. Die Gravidität hatte in keinem Fall einen eindeutigen Einfluß auf die Hypophysenerkrankung; eine Patientin hatte während der Gravidität ein Tumorrezidiv, 2 Frauen 1-3 Jahre danach.

B. Schwangerschaften bei Erkrankungen des Hypophysenhinterlappens (Diabetes insipidus)

Ausgewertet wurden die Berichte über 44 Schwangerschaften bei 23 Frauen mit Diabetes insipidus. Die Gravidität trat in allen Fällen zeitlich nach der Manifestation der Erkran-

kung ein. Das Durchschnittsalter der Schwangeren war 28,1 Jahre.
8 der 23 Patientinnen litten an Zyklusstörungen, mit einer Ausnahme konzipierten alle Frauen spontan. Die Abortrate war nicht erhöht, jedoch waren 4 Totgeburten zu verzeichnen, 4 mal wurde eine Interruptio durchgeführt.

18 Frauen wurden mit HHL-Hormon behandelt, wobei bei den einzelnen Frauen die unterschiedlichen Applikationsformen des Hormons verschieden stark wirkten und sehr unterschiedlich gut vertragen wurden.
In 10 Fällen blieb während der Schwangerschaft der Diabetes insipidus gleich, während in 5 Graviditäten eine spontane Besserung und in 17 Schwangerschaften eine Verschlechterung eintrat. In 4 Graviditäten machte die Schwere der Erkrankung eine Interruptio notwendig; 3 Frauen hatten eine EPH-Gestose.
5 Patientinnen wurden nicht therapiert. Als Nebenwirkung der Therapie mit HHL-Schrupfpulver traten in 3 Fällen besonders gegen Ende der Gravidität Uteruskontraktionen auf, wobei bei einer Frau in der 37. Schwangerschaftswoche die Geburt ausgelöst wurde.
Der Geburtsverlauf war in 8 Fällen durch Wehenschwäche verzögert, die jedoch mit Hormonen des Hypophysenhinterlappens gut beeinflußbar war.
Ein Einfluß der mütterlichen Erkrankung auf die kindliche Mortalität war bei 2 der 4 Totgeburten sicher. Nach mehrtägigem Wehenstillstand ohne therapeutische Maßnahmen waren die Kinder gestorben. 3 Kinder waren Frühgeburten; Mißbildungen waren in keinem Fall erkennbar, ein Kind hatte im Schulalter petit-mal-Anfälle.

IV. Literaturverzeichnis

(1) Abelove W.A., Rupp J.J., Paschkis K.E.:
Acromegaly and Pregnancy.
J C E M, 14: 32 (1954)

(2) Artaud A.:
Un cas de grossesse au cours d'un diabète insipide.
Bull. Soc. d'obst. et de gynec. de Marseilles, 22: 196-198 (1933)

(3) Baron A., Heimrath T.:
Wasserharnruhr in der Schwangerschaft.
Zentralblatt der Gynäkologie, 84: 787, 1962

(4) Beck P., Daughaday W.H.:
Human Placental Lactogen: Studies of Its Acute Metabolic Effects and Disposition in Normal Man.
Journal of Clinical Investigation, 46, Nr. 1: 103 (1967)

(5) Beernink F.J., Mc Kay D.G.:
Pituitary Insufficiency Associated with Pregnancy, Panhypopituitarism and Diabetes Insipidus.
Am. J. Obst. Gynec., 84: 318 (1962)

(6) Belaisch J., Musset R., Cohen J.:
Un cas de grossesse chez une malade atteinte d'insuffisance ante-hypophysaire.
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstét. France, 15: 375 (1963)

(7) Bettendorf G., Breckwoldt M., Knörr K., Stegner H.E.:
Gravidität nach Hypophysektomie und Behandlung mit hypophysärem Humangonadotropin.
Dtsch. med. Wochenschrift, 89: 1952 (1964)

(8) Bloemers D.:
Diabetes Insipidus and Toxaemia of Pregnancy.
Journal of Obstetrics and Gynecology, Brit. Empire, 68: 322, 1961

(9) Blotner H., Kunkel P.:
Diabetes Insipidus and Pregnancy. Report of two cases.
New England Journal of Medicine, 227: 287, 1942

(10) Carfagno S., Durant T., Shuman C.:
Diabetes Insipidus in Pregnancy.
Archives of internal Medicine, 92: 542-553, 1953

(11) Carter P.J.:
Diabetes Insipidus in Pregnancy.
The Urologic and Cutaneous Review, 44: 549-551, 1940

(12) Catt, 1967 zitiert nach Keller P.J. in Labhardt A.:
Klinik der inneren Sekretion.
2. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, Seite 691 (1971)

(13) Dieckmann u. Mitarbeiter zit. nach Elgin J.M., Jessiman A.G.:
J. Clin. Endocrinology Springfield, 19: 369 (1959)

(14) Dittmar F.W., Penning W.:
Zur Kasuistik der Schwangerschaft bei Diabetes insipidus.
Zentralblatt der Gynäkologie, 87: 1108, 1965

(15) Elgin J.M., Jessiman A.G.:
J. Clin. Endocrinol. Springfield, 19: 369 (1959)

(16) Florian J., Würterle A.:
Das klinische Bild der partiellen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz.
Münchner med. Wochenschrift, 98: 1313 (1956)

(17) Florini J.R. und Mitarbeiter:
Characterization and Biological Effects of Purified Placental Protein (Human).
Endocrinology, 79: 692 (1966)

(18) Forgács J., Bajkor J.:
Mit Schwangerschaft komplizierter Diabetes insipidus.
Zentralblatt der Gynäkologie, 80: 171, 1958

(19) Forster Rudolf:
Geburtshilflich-gynäkologische Aspekte des Sheehan-Syndroms.
Gynaecologia, 137: 345 (1954)

(20) Foukas M., Karpousoglou J.:
Diabetes insipidus und Gravidität.
Gynaecologia, 137: 171, 1954

(21) Fritzsch W., Knappe G.:
Diabetes insipidus und Schwangerschaft.
Zentralblatt der Gynäkologie, 90: 302-7, 1968

(22) Gemzell C., Kjessler B.:
Treatment of Infertility after Partial Hypophysektomy with Human Pituitary Gonadotrophins.
The Lancet, 1: 644 (1964)

(23) Greene, Gibson:
Co-Existence of Diabetes mellitus and Diabetes insipidus: Report of a Case with Pregnancy.
J. Lab. and Clin. Med., 24: 455-457 (1939)

(24) Gordon G., Bradford W.P.:
Pregnancy in a Patient with Diabetes Insipidus Following Induction of Ovulation with Clomiphene.
The Journal of Obstetrics and Gynecology Brit. Commonwealth, 77: 467-469, 1970

(25) Hawker, zit. nach Elgin J.M., Jessiman A.G.:
J. Clin. Endocrinology Springfield, 19: 369 (1959)

(26) Heller, Urban zit. nach Elgin J.M., Jessiman A.G.:
J. Clin. Endocrin. Springfield, 19: 369 (1959)

(27) Henderson W.:
Sexual Dysfunction in Adenomas of the Pituitary Body.
Endocrinology, 15: 11 (1931)

(28) Hennen 1969, zitiert nach Keller P.J. in Labhart A.:
Klinik der inneren Sekretion.
2. Auflage 1971, Seite 691 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

(29) Hodik E.:
Zur Kasuistik des Diabetes insipidus in der Gravidität.
Wiener Medizinische Wochenschrift, 108/2: 577, 1958

(30) Hofmann, Fuchs, Stakemann zit. nach Martius G. in: Martius H.:
Lehrbuch der Geburtshilfe.
7. Auflage 1971, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

(31) Israel S.L., Conston A.S.:
Unrecognized Pituitary Necrosis (Sheehan's Syndrome). A Case of Sudden Death.
JAMA, 148: 189 (1952)

(32) Jackson J.:
Acromegaly, Partial Removal of Acidophil Adenoma of Pituitary Followed by Two Pregnancies.
Proceedings of the Royal Society of Medicine, 36: 356 (1943)

(33) Jackson J., Whyte W., Garey M.:
Pituitary Function Following Uncomplicated Pregnancy in Sheehan's Syndrome.
J. Clin. Endocr., 29: 315 (1969)

(34) Jakob A. zit. nach Forster R.,
Gynaecologia, 137: 345 (1954)

(35) Jørgensen P.J., Sele V., Buus O., Damkjoer M.:
Detailed Hormonal Studies During and After Pregnancy in a Previously Hypophysectomized Patient.
Acta Endocrinologica, 73: 117-132 (1973)

(36) Josimovich: zitiert nach Keller P.J. in Labhart A.:
Klinik der inneren Sekretion.
2. Auflage 1971, Seite 691 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York

(37) Kaplan N.M.:
Successful Pregnancy Following Hypophysektomie During The Twelfth Week Of Gestation.
JCEM, 21: 1139 (1961)

(38) Kemeny E.:
Akromegalie und Schwangerschaft.
ZBL d. Gynäkologie, 61: 1967 (1937)

(39) Klöppner K.:
Das Erhaltensein der Genitalfunktion bei Akromegalie.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1: 709 (1939)

(40) Klotz H.-P., Richard A.:
Deux grossesses normales après hypophysectomie, pour adémome éosinophile de l'hypophyse.
Cah. Coll. Med. Hop. De Paris, 7: 451 (1966)

(41) Kriz K.:
Fortschreitende ischämische Nekrose des Hypophysenvorderlappens (Sheehan'sches Syndrom) bei kongenitaler Hypofibrinogenämie.
ZBL d. Gynäkologie, 78: 1347 (1956)

(42) Labhart A.:
Klinik der inneren Sekretion.
2. Auflage Springer Verlag Berlin Heidelberg New York 1971 S. 46-58

(43) Little B., Smith O.W., Jessiman A.G., Selenkow H.A., Van't Hoff W., Eglin J.M., Moore F.D.:
Hypophysectomy during Pregnancy in a Patient with Cancer of the Breast: Case Report with Hormone Studies.
Journal of Clin. Endocrin. and Metabolism, 18: 425 (1958)

(44) Luft H.:
Zusammenhänge zwischen Hypophysentumor und Schwangerschaft.
ZBL der Gynäkologie, 44: 1501 (1968)

(45) Maranón G.:
Diabetes insipidus and uterine atony. Case observed over a period of 26 years.
British Medical Journal, 2: 769-771, 1947

(46) Martin J., Mc Donald P., Kaplan N.:
Pregnancy in Sheehan's Syndrome.
The New England Journal of Medicine, 282: 425 (1970)

(47) Moldavsky L.F., Griffin M.E.:
Diabetes Insipidus and Pregnancy.
American J. Obst. and Gynecology, 100: 878, 1968

(48) Molnàr R.:
Gleichzeitiges Vorkommen von Diabetes insipidus und Schwangerschaft.
Gynaecologia, 146: 157 (1958)

(49) Murdoch R., Govan A.D.T. zitiert nach R. Forster:
Gynaecologia, 137: 345 (1954)

(50) Nobili (1953) zit. nach Fritsch, Knappe:
Diabetes insipidus in der Schwangerschaft.
ZBL der Gynäkologie, 90: 302-307 (1968)

(51) Philippides D., Gandar R., Montrieul B.:
Tumeur de l'hypophyse et grossesse.
Gynécologie et Obstetrique, 53: 640 (1954)

(52) Pirie J.:
A Case of Acromegaly.
The Lancet, 2: 904 (1901)

(53) Querido und Mitarbeiter:
Postpartum Hypopituitarism (Report of 14 Cases).
Acta Med. Scand., 149: 291 (1954)

(54) Röpke F.:
Provozierte Schwangerschaft bei postpartaler Hypophyseninsuffizienz (Shehan-Syndrom mit Diabetes insipidus).
ZBL d. Gynäkologie, 52: 2037 (1961)

(55) Sas M. und Széll I.:
Über die geburtshilflichen Beziehungen des Diabetes insipidus.
Zentralblatt der Gynäkologie 1963 Heft 2, 85: 66, 1963

(56) Scheer R.L., Raisz L.G., Lloyd Ch.:
Changes in Diabetes Insipidus during Pregnancy and Lactation.
Journal of Clinical Endocrinology, 19: 805, 1959

(57) Schneeberg N.G., Perloff W.H., Israel S.L.:
Incidence of Unsuspected "Sheehan's Syndrome".
J A M A , 172: 20 (1960)

(58) Sheehan H.L., Murdoch M.B.:
Post-Partum Necrosis of the Anterior Pituitary. Effect of Subsequent Pregnancy.
The Lancet, 1938, II, S. 132-135

(59) Sheehan H.L., Murdoch R.:
Post-partum Necrosis of the Anterior Pituitary.
The Lancet, 1939, I, S. 818-820

(60) Slawov I.:
Diabetes insipidus und Schwangerschaft.
Zentralblatt der Gynäkologie, 87: 678, 1965

(61) Smith P.E.:
Continuation of Pregnancy in Rhesus Monkeys (Macaca Mulatta) Following Hypophysectomy.
Endocrinology, 55: 655 (1954)

(62) Smith P.E.:
The Endocrine Glands in Hypophysectomized Pregnant Rhesus Monkeys (Macaca Mulatta) with Special Reference to the Adrenal Glands.
Endocrinology, 56: 271 (1955)

(63) Soule S.D.:
Diabetes Insipidus and Pregnancy.
Americ. J. Obstetrics Gynecology, 33: 878-880, 1937

(64) Starr P., Davis L.:
Endocrine Studies of Patients After Subtotal Hypophysectomy.
Annals of Surgery, 113: 778 (1941)

(65) Szendi B., Lakatos I.:
Diabetes insipidus und Schwangerschaft.
Endokrinologie (Leipzig), 38: 86, 1959

(66) Tannenbaum A.J., Bertling M.H., Burwell J.C., Greensboro N.C.:
Idiopathic Diabetes Insipidus with Normal Pregnancy.
American J. of Obstetrics and Gynecology, 63: 472, 1952

(67) Train S.R.:
Pregnancy and Parturition in Association with Diabetes insipidus.
Journal of Obstetrics and Gynecology, Brit. Empire 64: 731, 1957

(68) Warren J.C., Jernstrom R.S.:
Diabetes insipidus and Pregnancy.
American Journal of Obstetrics and Gynecology, 81: 1036, 1961

L E B E N S L A U F

Ich, Gertrud Gogl, wurde am 29. November 1949 in Höchstädt/Do., als erstes von zwei Kindern des Polizeibeamten Josef Kölbl und seiner Ehefrau Antonie Maria, geb. Saur, geboren. Ich bin römisch-katholischer Konfession und besitze die deutsche Staatsangehörigkeit.

Nach dem Besuch der Volksschule in Lenggries/Obb. vom Herbst 1956 bis zum Sommer 1960 trat ich in das dortige Mädchenrealgymnasium der Ursulinen über.
Nach Umzug der Familie nach Sonthofen im Allgäu im Dezember 1961 besuchte ich das Neusprachliche Gymnasium Oberstdorf/Allgäu, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Studium der Humanmedizin. Dort legte ich im Sommersemester 1970 die Naturwissenschaftliche und im Wintersemester 1971/72 die Ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem Studium der klinischen Fächer, ebenfalls an der Ludwig-Maximilians-Universität München, bestand ich am 16. Juni 1975 die Ärztliche Prüfung.

Am 23. August 1973 heiratete ich Herrn Karl Gogl aus Sonthofen.